

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 17 avril 2001 (17.04.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/02312	Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0755
Date du dépôt international (jour/mois/année) 11 août 2000 (11.08.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 13 août 1999 (13.08.99)
Déposant DELFOURNE, Evelyne etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

05 janvier 2001 (05.01.01)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Kiwa Mpay

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

BEST AVAILABLE COPY

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/12631 A2

(51) Classification internationale des brevets:
C07D 471/16, A61K 31/4375, A61P 35/00 //
(C07D 471/16, 221:00, 221:00, 221:00)

FRYDMAN, Armand [FR/FR]; 10, allée des Fusains,
F-91370 Verrières-le-Buisson (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02312

(74) Mandataire: OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2,
Place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international: 11 août 2000 (11.08.2000)

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
99/10490 13 août 1999 (13.08.1999) FR
00/06652 24 mai 2000 (24.05.2000) FR

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LABO-
RATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, Avenue du Professeur
Cadiot, F-94701 Maisons Alfort (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement):
DELFOURNE, Evelyne [FR/FR]; 4, impasse du Liège,
F-66450 Pollestres (FR). DARRO, Francis [FR/BE];
Avenue V. Olivier, Bâtiment 8A, Boîte 60, B-1070
Bruxelles (BE). BASTIDE, Jean [FR/FR]; 20, rue
Antoine Carbo, F-66000 Perpignan (FR). KISS, Robert
[BE/BE]; 4, Cour au Bois, B-1440 Wauthier-Braine (BE).

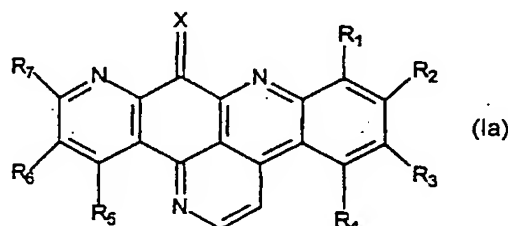
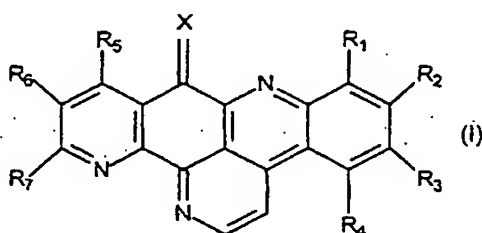
Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: ASCIDIDEMIN DERIVATIVES AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATIONS

(54) Titre: DERIVES D'ASCIDIDEMINE ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES



(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition comprising an efficient amount of a compound selected among the compounds of formulae (I) and (Ia) wherein: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ and R₇ are as defined in Claim 1. Said compounds have interesting cytotoxic properties leading to a therapeutic use as antitumoral medicines.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules (I) et (Ia), dans lesquelles R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ et R₇ sont tels que définis à la revendication 1. Ces composés possèdent des propriétés cytotoxiques intéressantes conduisant à une application thérapeutique comme médicaments anti-tumoraux.

Dérivés d'ascididémine et leurs applications thérapeutiques

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques à base de composés polyaromatiques utiles notamment comme médicaments antitumoraux.

En 1999, les traitements cytotoxiques (chimiothérapie) utilisés pour réduire la
5 taille des tumeurs cancéreuses, contenir le développement du processus tumoral
voire, dans trop peu de cas encore, supprimer les amas de cellules cancéreuses
et le risque de métastases, combinent des substances chimiques d'introduction
récente avec d'autres qui sont utilisées depuis quelques dizaines d'années. Par
exemple, au 5-fluorouracil (5-FU), reconnu depuis près de 40 ans comme l'un
10 des traitements les plus actifs du cancer colo-rectal, peut être substitué l'un ou
l'autre des inhibiteurs spécifiques de la topoisomérase I (irinotécan ou topotécan)
lorsque la tumeur n'est plus sensible au 5-FU. Plus généralement, l'arsenal
thérapeutique disponible pour traiter les tumeurs colo-rectales va également
s'enrichir avec la mise à disposition de l'oxaliplatine, des nouveaux "donneurs" in
15 situ de 5-FU ou des inhibiteurs sélectifs de la thymidylate synthétase. Cette co-
existence ne se limite pas au traitement des cancers colo-rectaux puisque,
également, la chimiothérapie des cancers du sein, de l'ovaire, du poumon fait
maintenant largement appel à la famille des dérivés des taxanes (paclitaxel,
docetaxel). Le besoin de traitements plus efficaces et mieux tolérés, améliorant
20 ainsi la survie et la qualité de vie des malades est impérieux puisque, en prenant
toujours l'exemple des tumeurs colo-rectales, il a été estimé (S.L. Parker, T.
Tong, S. Bolden *et al.*, CA Cancer J. Clin., 1997) que, rien qu'aux Etats-Unis plus
de 131 000 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 1997, dont 54 000 étaient
responsables du décès des patients. C'est la connaissance de cette situation qui
25 a incité les inventeurs à s'intéresser à une famille de composés polyaromatiques
encore peu étudiés, identifiés chez des Ascidies de mers chaudes, pour
développer une chimie médicinale originale destinée à sélectionner des
composés synthétiques issus d'un travail de conception/modulation chimique et
doués d'une activité cytotoxique significative au plan thérapeutique.

30 Les mers et les océans qui couvrent plus de 70 % de la surface du globe,
hébergent des plantes marines et des éponges dont l'étude pharmacognosique
systématique progressive montre que ces espèces vivantes peuvent contenir des
alcaloïdes complexes présentant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Par exemple, les éponges *Cryptotheca crypta* et *Halichondria okadai* font l'objet d'études approfondies depuis la découverte de la présence, dans leurs cellules, de cytarabine ou d'halichondrine B. Il en est de même pour la famille des tuniciers, depuis l'isolement de l'aplidine du tunicier *Aplidium albicans* qui vit dans les îles Baléares (Espagne). Des alcaloïdes à structure tétrahydroisoquinolone ont été isolés de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata*. Parmi ceux-ci, l'ecteinascidin-743 fait l'objet de travaux pré-cliniques approfondis (E. Iglicka *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 130 p.34), ainsi que d'essais cliniques destinés à définir son potentiel thérapeutique comme médicament anticancéreux (A. Bowman *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 452 p.118 ; M.Villanova-Calero *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 453 p.118 ; M.J.X. Hillebrand *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 455 p.119; E. Citkovic *et al.*, NCI-EORTC symposium, 1998; Abst. 456 p.119). De nouveaux dérivés d'acridines pentacycliques font également l'objet de travaux de pharmaco-chimie (D.J. Hagan *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Transf., 1997; 1: 2739-2746).

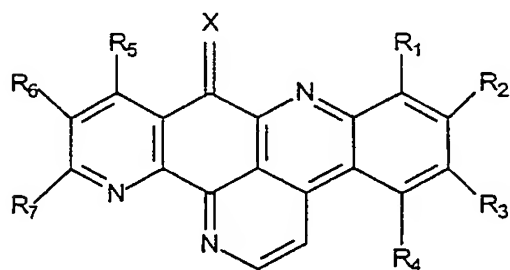
Autre alcaloïde naturel d'origine marine, l'ascididémine a été extraite du tunicier *Didemnum sp.* (J. Kobayashi *et al.*, Tetrahedron, lett. 1988 ; 29 : 1177-80) et de l'ascidie *Cystodytes dellechiaiei* (I. Bonnard *et al.*, Anti-cancer Drug design 1995 ; 10 : 333-46). L'ascididémine possède des propriétés antiprolifératives mises en évidence sur le modèle de leucémie murine (lignées P388 ou L1210) et décrites par F. Schmitz *et al.* (J. Org. Chem. 1991 ; 56 : 804-8), B. Lindsay *et al.* (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995 ; 5 : 739-42) et J. Kobayashi *et al.* (Tetrahedron lett. 1988 ; 29 : 1177-80) et sur le modèle de leucémie humaine décrites par I. Bonnard *et al.* (Anti-cancer Drug design 1995 ; 10 : 333-46). Plusieurs voies de synthèse de l'ascididémine ont été rapportées par différents auteurs : F. Bracher *et al.* (Heterocycles 1989 ; 29 : 2093-95), C.J. Moody *et al.* (Tetrahedron Lett. 1992 ; 48 : 3589-602) et G. Gellerman *et al.* (Synthesis 1994 ; 239-41).

On peut également citer la 2-bromoleptoclinidone (selon la dénomination de S.J. Bloor *et al.* 1987) et isolée de l'ascidie *Leptoclinides sp.* par S.J. Bloor *et al.* (J. Ann. Chem. Soc. 1987 ; 109 : 6134-6) et synthétisée par F. Bracher *et al.* (Hétérocycles 1989 ; 29 : 2093-95) puis par M.E. Jung *et al.* (Hétérocycles 1994 ; 39 ; 2 : 767-778). La 2-bromoleptoclinidone présente une cytotoxicité sur le modèle

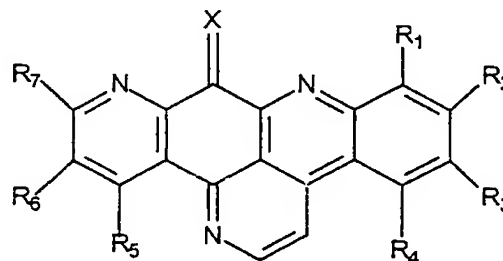
cellulaire de leucémie avec une DE 50 de 0,4 µg/ml. Les propriétés cytotoxiques ont été confirmées, par F. Bracher (Pharmazie 1997 ; 52 : 57-60) aussi bien *in vitro* - sur soixante lignées cellulaires tumorales en culture - que *in vivo* sur les modèles de xénogreffes de lignées cellulaires tumorales humaines (tumeurs du colon SW-620 et HTC116, tumeur rénale A498 et mélanome LOX IM VI) implantées chez des souris.

D'autres composés dérivés de l'ascididémine tels que la 11-hydroxy ascididémine, la 11-méthoxy ascididémine, les 11-phényle et 11-nitrophényle ascididémines, les 1-nitro et 3-nitro ascididémines et la néocalliactine ont été décrits au plan chimique (selon la numérotation de S.J. Bloor *et al.* 1987) par différentes équipes telles que celles de F.J. Schmitz (J. Org. Chem. 1991 ; 56 : 804-8) et de Y. Kitahara *et al.* (Heterocycles 1993 ; 36 : 943-46 ; Tetrahedron Lett. 1997 ; 53, 17029-38), G. Gellerman *et al.* (Tetrahedron lett. 1993 ; 34 : 1827-30), S. Nakahara *et al.* (Heterocycles 1993; 36 : 1139-44), I. Spector *et al.* (US Patent Number : 5,432,172, Jul. 11, 1995).

La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules générales I et la suivantes :



Formule I



Formule Ia

dans lesquelles :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,
- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes (CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

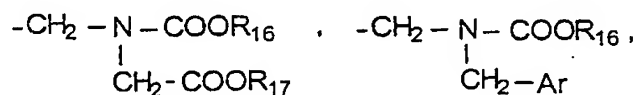
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy (C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés de formule I dans lesquels existe la combinaison:

X = O,

et, ou bien : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

ou bien : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

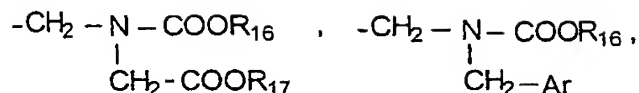
et à l'exclusion du composé de formule Ia dans lequel existe la combinaison X = O et R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

5 La présente invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,
- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes
10 -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄),
les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans
15 lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂,
et -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂,
- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un
20 de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :
 - l'hydrogène, un atome d'halogène,
 - les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, -CHO, -
COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -
25 NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆) et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,
 - les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂,
morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

5 à l'exclusion des composés dans lesquels X = O et, ou bien : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10 La présente invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X représente l'oxygène,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,

15 - R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, - (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ ;

20 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et le groupe nitro et amino,

- R₅, R₆, R₇ représentent un hydrogène,

à l'exclusion des composés dans lesquels R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou

R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

et leurs sels d'addition de ces composés avec des acides
25 pharmaceutiquement acceptables.

Dans sa forme préférée, la présente invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

- X représente l'oxygène,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C₁-C₄) et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro et amino,

- R₅ est choisi parmi un hydrogène, un halogène ou un groupe méthoxy,

- R₆, R₇ sont choisis parmi l'hydrogène, les groupes alcoxy(C₁-C₆), alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆) et -CH₂OCOCH₃,

à l'exclusion des composés de formule I dans lesquels R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br, et du composé de formule Ia dans lequel R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a également pour objet les composés de formule I telle que définie précédemment à l'exclusion des composés dans lesquels X=O, et,

ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

ou bien R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

ou bien R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₃ = OCH₃,

ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH ou OCH₃,

ou bien R₁ = NO₂ et R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

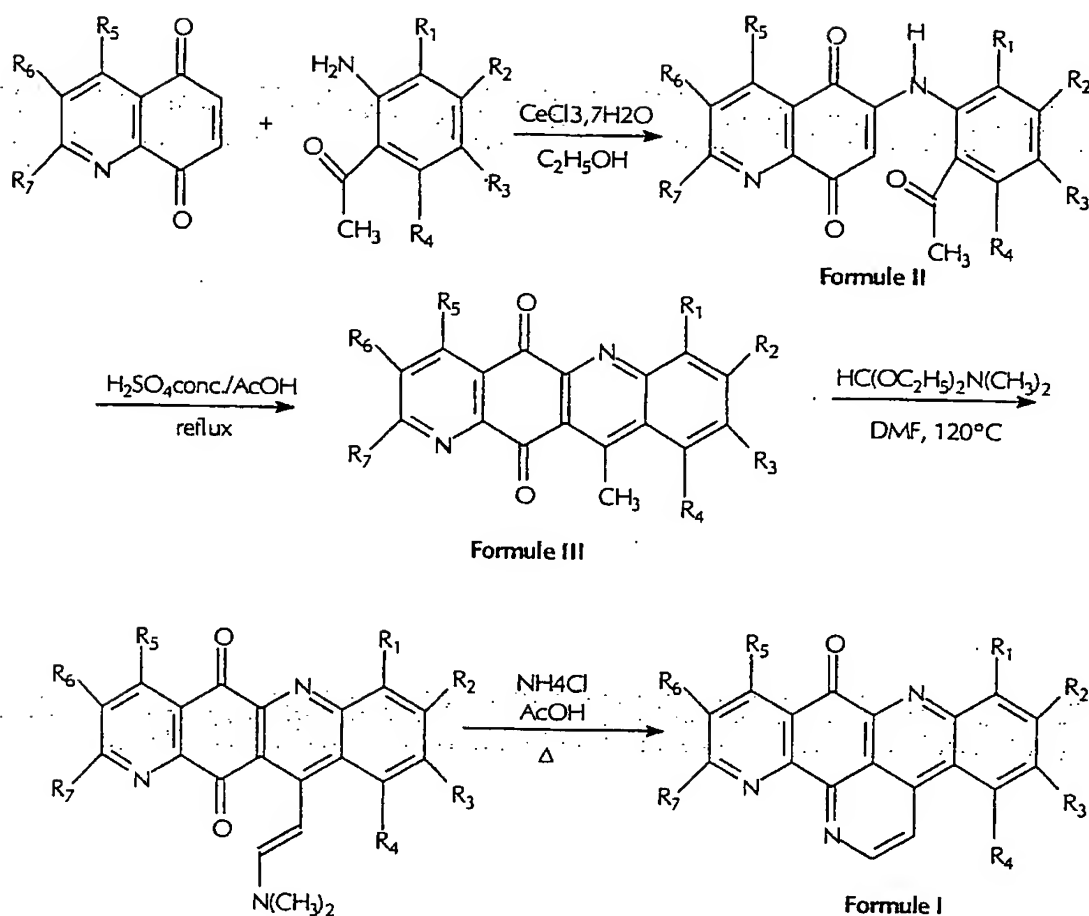
La présente invention a également pour objet les composés de formule Ia telle que définie précédemment à l'exclusion du composé dans lequel $X=O$ et $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

Les "sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables" désignent les sels qui donnent les propriétés biologiques des bases libres, sans avoir d'effet indésirable. Ces sels peuvent être notamment ceux formés avec des acides minéraux, tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique; des sels métalliques acides, tels que l'orthophosphate disodique et le sulfate monopotassique, et des acides organiques.

De manière générale, les composés de formule I sont obtenus selon le schéma réactionnel général décrit par F. Bracher *et al* (Heterocycles 1989 ; 29 : 2093-95) pour l'ascididémine. Selon ce schéma, les composés sont préparés par amination oxydative d'une 5,8-quinone substituée avec une ortho-aminoacétophénone substituée, suivi de la cyclisation de la diaryl amine obtenue (composés de formule II) en quinone tétracyclique intermédiaire (composés de formule III). L'énamine formée par réaction du composé de formule III avec le diéthyl acétal du diméthylformamide conduit au dérivé final par cyclisation :

Schéma I



5 L'ascididémine (ou 9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one) a été préparée selon le procédé décrit par F. Bracher *et al.* (Heterocycles 1989 ; 29 : 2093-95) et est référencée, dans le présent document, sous le numéro CRL 8274.

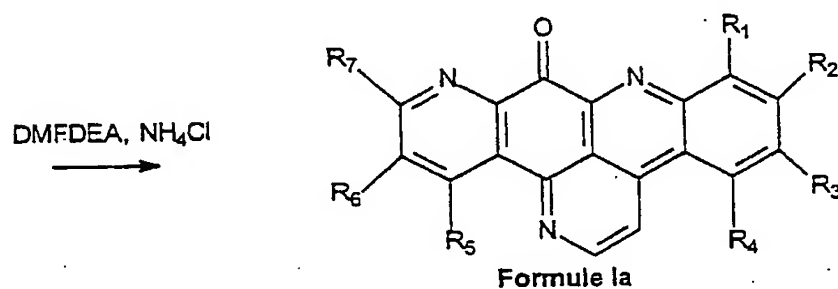
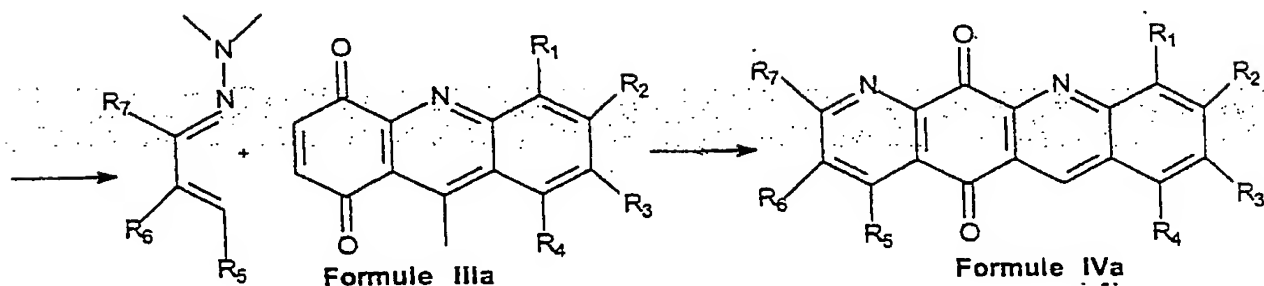
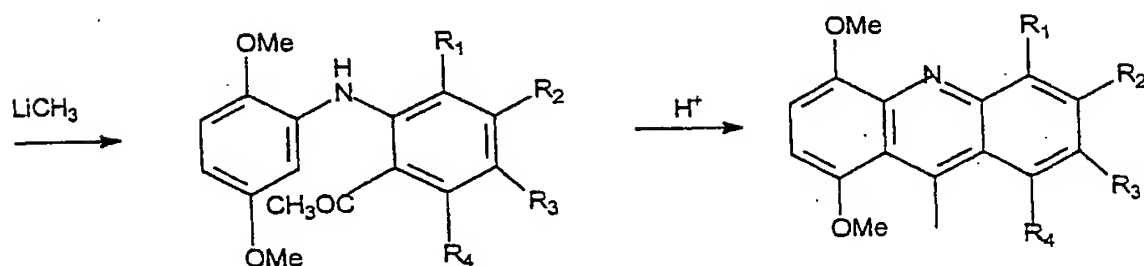
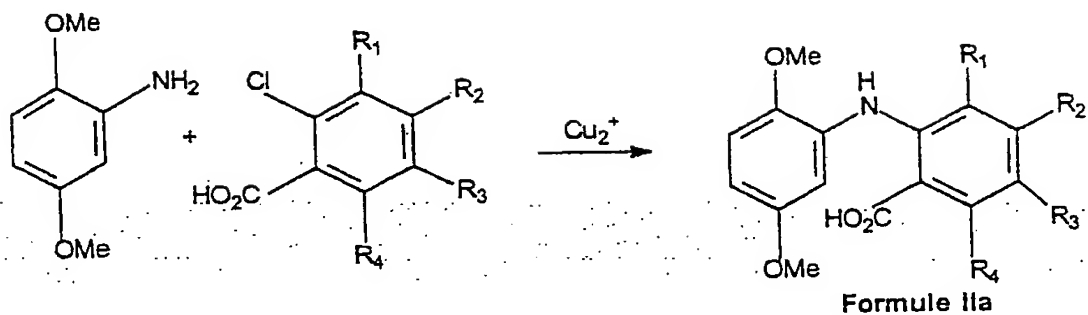
10 Certains composés peuvent être préparés directement à partir de l'ascididémine ou à partir d'un composé de formule I utilisé comme intermédiaire de synthèse.

C'est ainsi en particulier que les composés de formule I dans lesquels R_3 est un groupe $-NR_{10}R_{11}$, avec R_{10} et/ou R_{11} différents de l'hydrogène, peuvent

être obtenus à partir d'un composé de formule I dans laquelle R₃ est un groupe -NH₂.

De même, les composés de formule Ia peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel général II. Selon ce schéma, les composés sont préparés par condensation d'un acide chlorobenzoïque substitué et de la diméthoxyaniline pour former les composés de formule IIa. Après transformation de la fonction acide en méthylcétone, cyclisation puis oxydation, une quinone tricyclique intermédiaire (composé de formule IIIa) est obtenue. Une cycloaddition de Diels Alder avec un 1-azadiène conduit à la formation d'une quinone tétracyclique (composé de formule IVa). L'addition du diéthylacétal de diméthylformamide sur cette quinone conduit à un intermédiaire énamine qui se cyclise, en présence de chlorure d'ammonium, en composé final de formule Ia.

Schéma II



Certains composés peuvent être préparés directement à partir de l'isomère de l'ascididémine appelé 9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one, ou à partir d'un composé de formule Ia utilisé comme intermédiaire de synthèse.

Certains composés peuvent être préparés directement à partir de l'isomère de l'ascididémine appelé 9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one, ou à partir d'un composé de formule la utilisé comme intermédiaire de synthèse.

C'est ainsi en particulier que les composés de formule la dans lesquels R₃ est un groupe -NR₁₀R₁₁, avec R₁₀ et/ou R₁₁ différents de l'hydrogène, peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule la dans laquelle R₃ est un groupe -NH₂.

A - Préparation des produits intermédiaires de formule II (Schéma I)

A-1 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-4-méthyl-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (intermédiaire A1) (CRL 8322)

On additionne lentement une solution de quinoline-5,8-dione (0,215 g, 1,35 mmol) dans 12 ml d'éthanol, à une solution de chlorure de cérium (1g, 2,7 mmol) et de 5-méthyl-2 amino acétophénone (0,402 g, 2,7 mmol) dans 5 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel (rouge) est laissé sous agitation à température ambiante une nuit. On hydrolyse par 30 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10 % et on extrait 4 fois au chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) pour donner 0,405 g du composé tricyclique attendu sous forme de poudre :

- Rendement = 98 %.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 2,42 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 7,38 (dd, 1H, J = 8 et 1.6 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 5,2 et 7,6 Hz), 7,74 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8,46 (dd, 1H, J = 7,6 et 5,2 Hz), 9,02 (dd, 1H, J = 2 et 5,2 Hz), 11,18 (s, 1H).

A-2 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-4-chloro-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (Intermédiaire A2)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre A-1 : quinoline-5,8-dione (0,188 g, 1,18 mmol), chlorure de cérium (0,88 g, 2,36 mmol), 5-chloro-2-

aminoacétophénone (0,4 g, 3,14 mmol), éthanol (10 + 4 ml), acide acétique (25 ml). On obtient 0,3 g de poudre rouge :

- Rendement = 78 %

- RMN ^1H (CDCl_3) : 2,65 (s, 3H), 6,84 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 8$ et 4,4 Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,46 (dd, 1H, $J = 0,8$ et 8 Hz), 9,02 (dd, 1H, $J = 2$ et 5,2 Hz), 11,18 (s, 1H).

- RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,5 ; 107,36 ; 121,86 ; 126,69 ; 126,85 ; 127,49 ; 128,39 ; 132,10 ; 134,06 ; 134,75 ; 138,36 ; 143,29 ; 148,32 ; 155,22 ; 181,28 ; 182,63 ; 200,39.

A-3 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-4-benzylamino-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (*Intermédiaire A3*)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre A-1: quinoline-5,8-dione (0,250 g, 1,57 mmol), chlorure de cérium (0,77 g, 3,14 mmol), 5-benzylamino-2-aminoacétophénone (0,603 g, 3,14 mmol), éthanol (15 + 7 ml), acide acétique (35 ml). On obtient 0,56 g de poudre rouge :

- Rendement = 91 %:

- RMN ^1H (CDCl_3) : 2,54 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H, $J = 9,6$ et 3,2 Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,30-7,37 (m, 5H), 7,43 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,58 (dd, 1H, $J = 7,6$ et 4,8 Hz), 8,43 (dd, 1H, $J = 7,6$ et 2 Hz), 9,03 (dd, 1H, $J = 2$ et 4,8 Hz), 10,67 (s, 1H).

A-4 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-5-bromo-phénylamino)-quinoline- 5,8 dione (*Intermédiaire A4*) (CRL8268)

Préparation selon le procédé décrit par F. Bracher, Liebigs Ann. Chem. 1990, 205-206.

A-5 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-4-diméthylamino-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (*Intermédiaire A5*)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre A-1 : quinoline-5,8-dione (0,36 g, 2,26 mmol), chlorure de cérium (1,67 g, 4,49 mmol), 5-diméthylamino-2-

aminoacétophénone (0,8 g, 4,49 mmol), éthanol (20 + 10 ml), acide acétique (50 ml). On obtient 1,26 g de poudre rouge :

• Rendement = 84 %.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 2,85 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 6,72 (s, 1H) 6,90 (dd, 1H, J = 2,8 et 9,2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 7,58 (dd, 1H, J = 8 Hz et 4,4 Hz), 8,43 (dd, 1H, J = 1,6 et 8 Hz), 9,00 (dd, 1H, J = 1,6 et 4,4 Hz), 10,69 (s, 1H).

A-6 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-4-méthoxy-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (*Intermédiaire A6*)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre A-1 : quinoline-5,8-dione (3,51 g, 22,08 mmol), chlorure de cérium (16,4 g, 44,03 mmol), 5-méthoxy-2-amino acétophénone (7,29 g, 44,18 mmol), éthanol (200 + 90 ml), acide acétique (500 ml). On obtient 4,25 g de poudre rouge :

• Rendement = 60 %.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 2,65 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,76 (s, 1H) 7,12 (dd, 1H, J = 2,8 et 8,8 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,61 (dd, 1H, J = 7,6 et 4,4 Hz), 8,45 (dd, 1H, J = 1,6 et 7,6 Hz), 9,01 (dd, 1H, J = 1,6 et 4,4 Hz), 10,80 (s, 1H).

A-7 - Synthèse de la 4,6-bis(2-acétylanilino)-quinoline-5,8-dione (*Intermédiaire A7*)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre A-1 : 4-chloro-quinoline-5,8-dione (3,5 g, 18 mmol), chlorure de cérium (13,5 g, 36,24 mmol), 2-aminoacétophénone (4,4 ml, 36 mmol), éthanol (160 + 70 ml), acide acétique (400 ml). On obtient 2,32 g de poudre rouge :

• Rendement = 30 %.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 2,69 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,18 (ddd, 1H, J = 7,6 et 7,6 et 0,8 Hz), 7,28 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 7,54-7,59 (m, 3H), 7,63 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 1,6 et 8,4 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 1,2 et 8,4 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 11,35 (s, 1H), 12,35 (s, 1H).

A-8 - Synthèse de la 6-(2-acétyl-4-bromo-phénylamino)-4-méthoxy-quinoline-5,8-dione (*Intermédiaire A8*)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre A-1 : 4-méthoxyquinoline-5,8-dione (1,57 g, 9,1 mmol), chlorure de cérium (3,1 g, 8,3 mmol), 5-bromo-2-amino acétophénone (Leonard, Boyd, J.Org. Chem. 1946;11, 419-423) (1,95g, 9,1 mmol), éthanol (200 ml), acide acétique (180 ml). On obtient après purification par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) 1,22 g de poudre orange :

- Rendement = 37 %.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 3,15 (s, 3H), 4,58 (s, 3H), 7,61 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,14 (dd, 1H, J = 8,8 et 2,4 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 9,32 (d, 1H, J = 6 Hz), 11,68 (s, 1H).

A-9 - Synthèse de la 2-méthoxy-6-(2-acétyl-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (*Intermédiaire A9*)

A une suspension de 2-méthoxyquinoline-5,8-dione (0,54 g, 2,8 mmol) et de chlorure de cerium (1,16 g, 4,7 mmol) dans l'éthanol (100 ml), on ajoute une solution d'o-aminoacétophénone (0,41 g, 3,1 mmol) dans l'éthanol (6 ml). Le milieu réactionnel est agité, à température ambiante, pendant 40 h. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CHCl₃/heptane 98 : 2) pour donner le produit de condensation attendu sous forme de poudre rouge (0,35 g).

- Rendement = 38 %.

- Point de fusion = 258 °C.

- ¹H RMN (CDCl₃) : 2,67 (s, 3H) ; 4,15 (s, 3H) ; 6,79 (s, 1H) ; 6,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 7,18 (ddd, 1H, J = 8,1, 8,4 et 1,5 Hz) ; 7,56 (dd, 1H, J = 8,4 et 1,5 Hz) ; 7,61 (ddd, 1H, J = 8,1 et 8,4 et 1,1 Hz) ; 7,94 (dd, 1H, J = 8,1 et 1,5 Hz) ; 8,31 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

- ¹³C RMN (CDCl₃) : 28,51 ; 54,73 ; 106,02 ; 115,22 ; 120,78 ; 122,50 ; 123,11 ; 125,70 ; 132,34 ; 134,24 ; 137,18 ; 140,05 ; 143,30 ; 148,21 ; 167,75 ; 180,88 ; 183,05 ; 201,41.

- IR (CHCl₃) : 1668 ; 1644 cm⁻¹.

A-10 - Synthèse de la 3-hydroxyméthyl-6-(2-acétylphénylamino)-quinolin - 5,8-dione (Intermédiaire A10)

5 a) - 3-hydroxyméthyl-5,8-diméthoxyquinoline

A une solution d'éthyl-5,8-diméthoxyquinoline-3-carboxylate (180 mg, 0,689 mmol) dans 60 ml de THF, une solution de LiAlH_4 1M/ Et_2O (5 ml, 5 mmol)

est ajoutée goutte-à-goutte et sous azote. Le mélange est agité à température ambiante pendant 15 heures puis versé dans 15 ml de NaOH 1N et 40 ml d'eau.

10 Après extraction au CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), puis séchage de la phase organique sur MgSO_4 , l'extrait est concentré à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie (CH_2Cl_2 : MeOH 95 : 5) pour donner le produit attendu sous forme de poudre marron (72 mg) :

• Rendement = 48 %.

15 • Point de fusion = 150 °C.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 3,92 (s, 3H) ; 4,00 (s, 3H) ; 4,88 (s, 2H) ; 6,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz) ; 6,88 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz) ; 8,47 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz) ; 8,87 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz).

20 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 55,76 ; 56,00 ; 63,09 ; 103,95 ; 106,70 ; 121,25 ; 128,62 ; 133,35 ; 139,80 ; 148,61 ; 149,21 ; 149,41.

• IR (CDCl_3) : 3607, 3417, 1622, 1605 cm^{-1} .

b) - 3-hydroxyméthylquinoline-5,8-dione

25 Une solution de 3-hydroxyméthyl-5,8-diméthoxyquinoline (55 mg, 0,25 mmol) et de nitrate de cérium ammonium (550 mg, 1 mmol) dans un mélange $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (3 ml/ 1 ml) est agitée à température ambiante pendant 40 min.

Après addition de 5 ml d' H_2O et de 10 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 , le milieu est extrait au CH_2Cl_2 (6 x 30 ml) et on sèche les phases organiques sur MgSO_3 . Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, la quinone attendue

30 est obtenue sous forme de poudre marron (11 mg) ;

• Rendement = 22 %.

- Point de fusion = 150 °C.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 4,95 (s, 2H) 7,06 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz) ; 7,15 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz) ; 8,43 (s, 1H) ; 9,03 (s, 1H).

• ^{13}C RMN (CDCl_3) : 62,03 ; 128,86 ; 132,26 ; 138,00 ; 139,11 ; 141,33 ; 146,58 ; 153,10 ; 183,12 ; 184,54.

• IR (CHCl_3) : 3413 ; 1680 ; 1596 cm^{-1} .

c) - Synthèse de la 3-hydroxyméthyl-6-(2-acétylphénylamino)-quinoline-5,8-dione (Intermédiaire A10)

10 A une suspension de 3-hydroxyméthylquinoline-5,8-dione (0,22 g, 1,16 mmol) et de chlorure de cérium (0,6 g, 2,43 mmol) dans l'éthanol (40 ml), est ajoutée une solution de 2-aminoacétophénone (0,18 g, 1,33 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante dans l'obscurité pendant 3 h. Après concentration à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par filtration sur
15 silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 : 2) pour donner le produit de condensation attendu sous forme de poudre violette (0,16 g) :

- Rendement = 42 %.

• Point de fusion = 258 °C.

• ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 2,67 (s, 3H) ; 4,73 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz) ; 5,67 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz) ; 6,64 (s, 1H) ; 7,30 (m, 1H) ; 7,71 (m, 2H) ; 8,12 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz) ;
20 8,35 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz) ; 8,93 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz) ; 11,02 (s, 1H).

• ^{13}C RMN (CDCl_3) : 28,81 ; 60,08 ; 106,52 ; 120,96 ; 123,44 ; 126,14 ; 127,23 ; 131,52 ; 132,69 ; 134,43 ; 138,91 ; 141,75 ; 143,55 ; 146,62 ; 152,81 ; 181,62 ; 181,84 ; 202,02.

25 • IR (CHCl_3) : 3440, 1690, 1661, 1640 cm^{-1} .

B - Préparation des produits intermédiaires de formule III (Schéma II)

B-1 - Synthèse de la 9,11-diméthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione (intermédiaire B1)(CRL 8324)
30

A une solution de tricycle intermédiaire A₁ (0,4 g, 1,3 mmol) dans 12 ml d'acide acétique, on ajoute lentement 1,9 ml d'acide sulfurique en solution dans 9,6 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est porté à reflux 30 minutes, puis versé, après refroidissement, dans un bécher contenant de la glace pilée. On neutralise par NH₄OH puis on extrait 4 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) pour donner 0,325 g de composé tétracycle attendu.

- Rendement = 86 %.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 2,64 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 7,74 (dd, 1H, J = 7,6 et 4,8 Hz), 7,75 (dd, 1H, J = 8,4 et 1,6 Hz), 8,12 (dd, J = 1,6 Hz), 8,33 (d, 1H, J = 8,4), 8,71 (dd, 1H, J = 2 et 7,6 Hz), 9,13 (dd, 1H, J = 2 et 4,8 Hz).

15 B-2 – Synthèse de la 9-chloro-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione

(Intermédiaire B₂)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre B-1 : tricycle intermédiaire A₂ (0,289 g, 0,88 mmol), acide sulfurique (1,3 ml), acide acétique (8 + 6,5 ml). Après purification par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5), on obtient

20 0,26 g de tétracycle :

- Rendement : 95 %.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 3,25 (s, 3H), 7,76 (dd, 1H, J = 8 et 4,8 Hz), 7,85 (dd, 1H, J = 8,8 et 2 Hz), 8,33 (dd, 1H, J = 2 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 8,8), 8,71 (dd, 1H, J = 1,6 et 8 Hz), 9,15 (dd, 1H, J = 1,6 et 4,8 Hz).

25 B-3 - Synthèse de la 9-benzylamino-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione (Intermédiaire B₃)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre B-1 : intermédiaire A₃ (4 g, 10 mmol), acide sulfurique (15,1 ml), acide acétique (92 + 75 ml). Après traitement, on obtient 3,58 g de tétracycle.

- Rendement = 98 %.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 3,09 (s, 3H), 4,52 (d, 2H), 4,86 (t, 1H), 7,06 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J = 9,2$ et 2,8 Hz), 7,3-7,43 (m, 5H), 7,71 (dd, 1H, $J = 4,8$ et 8 Hz), 8,20 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 8,69 (dd, 1H, $J = 1,6$ et 8 Hz), 9,09 (dd, 1H, $J = 1,6$ et 4,8 Hz).

B-4 - Synthèse de la 8-bromo-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione
(Intermédiaire B₄)

Préparation selon le procédé décrit par F. Bracher, Liebigs Ann. Chem. 1990, 205-206.

B-5 - Synthèse de la 9-diméthylamino-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione
(intermédiaire B₅)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre B-1 : tricycle intermédiaire A₅ (0,76 g, 2,27 mmol), acide sulfurique (3,5 ml), acide acétique (20 + 18 ml).

Après traitement on obtient 0,67 g de tétracycle.

• Rendement = 93 %.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 3,17 (s, 3H), 3,21 (s, 6H), 7,04 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 7,51 (dd, 1H, $J = 3,2$ et 9,2 Hz), 7,71 (dd, 1H, $J = 8$ et 4,4 Hz), 8,26 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 8,7 (dd, 1H, $J = 1,6$ et 8 Hz) 9,09 (dd, 1H, $J = 1,6$ et 4,4 Hz).

B-6 - Synthèse de la 9-méthoxy-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione
(Intermédiaire B₆)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre B-1 : tricycle intermédiaire A₆ (4,25 g, 13,18 mmol), acide sulfurique (20 ml), acide acétique (110 + 100 ml).

Le produit obtenu par flash-chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 : 3) est lavé à l'éther éthylique pour donner 2,9 g de tétracycle.

• Rendement = 72 %.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 3,25 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,49 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 3,3$ et 9,3 Hz), 7,74 (dd, 1H, $J = 8,3$ et 4,3 Hz), 8,34 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 8,71 (dd, 1H, $J = 2,5$ et 8,3 Hz) 9,12 (dd, 1H, $J = 2,5$ et 4,3 Hz).

B-7 - Synthèse de la 4-(2-acétylanilino)-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione (Intermédiaire B7) (CRL 8332)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre B-1 : tricycle intermédiaire A7 (1 g, 2,35 mmol), acide sulfurique (3,5 ml), acide acétique (18 ml). Le produit obtenu par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 100 : 3) est lavé à l'éther éthylique pour donner 0,6 g de tétracycle sous forme de poudre orange.

• Rendement = 63 %.

• RMN ¹H (CDCl₃) : 2,59 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 7,29 (ddd, 1H, J = 7,2 et 7,2 et 1,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,54 (ddd, 1H, J = 6,8 et 6,8 et 1,6 Hz), 7,59 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 7,2 et 1,2 Hz), 7,76 (dd, 1H, J = 6,8 et 1,6 Hz), 7,87-7,918 (m, 2H), 8,34 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 6 Hz), 12,5 (s, 1H).

B-8 - Synthèse de la 4-méthoxy-9-bromo-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione (Intermédiaire B8)

Préparation selon le procédé décrit dans le chapitre B-1 : tricycle intermédiaire A8 (1,22 g, 3,04 mmol), acide sulfurique (4,5 ml), acide acétique (27 + 23 ml). Le produit obtenu par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 100 : 3) est lavé à l'éther éthylique pour donner 0,76 g de tétracycle sous forme de poudre jaune.

• Rendement = 65 %.

• RMN ¹H (CDCl₃) : 3,21 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 7,18 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 8,8 et 2 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,47 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,89 (d, 1H, J = 6 Hz).

B-9 - Synthèse de 2-méthoxy-11-méthyl-1,6-diaza-naphtacène-5,12-dione, (Intermédiaire B9)

Une solution de 2-méthoxy-6-(2-acétyl-phénylamino)-quinoline-5,8-dione (0,34 g, 1,1 mmol) dans un mélange acide acétique/acide sulfurique (25 ml/2,7 ml) est chauffée à 90 °C pendant 45 min. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/glace (200 ml) puis alcalinisé à pH 8

par du K_2CO_3 et extrait au $CHCl_3$ (3 x 200 ml). Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par filtration sur silice ($CHCl_3$) pour donner le tétracycle attendu sous forme de poudre beige (0,23 g) :

• Rendement = 71 %.

• Point de fusion = 260 °C.

• 1H RMN ($CDCl_3$) : 3,32 (s, 3H) ; 4,23 (s, 3H) ; 7,14 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 7,79 (ddd, 1H, $J = 8,6, 8,4$ et $1,2$ Hz) ; 7,91 (ddd, 1H, $J = 8,4, 8,6$ et $1,2$ Hz) ; 8,38 (dd, 1H, $J = 8,6$ et $1,2$ Hz) ; 8,46 (dd, 1H, $J = 8,4$ et $1,2$ Hz) ; 8,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz).

• ^{13}C RMN ($CDCl_3$) : 16,63 ; 54,76 ; 117,29 ; 125,29 ; 125,50 ; 125,64 ; 129,62 ; 129,75 ; 132,37 ; 132,57 ; 138,12 ; 147,73 ; 148,63 ; 149,69 ; 152,28 ; 167,77 ; 181,10 ; 183,55.

• IR ($CHCl_3$) : 1683 ; 1599 cm^{-1} .

B-10- Synthèse 3-acétoxyméthyl-11-méthyl-1,6-diazanaphtacène-5,12-dione (Intermédiaire B10)

Une solution de 3-hydroxyméthyl-6-(2-acétylphénylamino)-quinoline-5,8-dione (Intermédiaire A10), (0,248 g, 0,77 mmol) dans un mélange acide acétique/acide sulfurique (16 ml/1,3 ml) est chauffée à 90 °C pendant 2h30. Après refroidissement le milieu réactionnel est versé dans un mélange eau/glace (15 ml) puis alcalinisé à pH 9 au Na_2CO_3 . Le milieu est ensuite extrait au CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$ puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CH_2Cl_2 / MeOH 98 : 2) pour donner le composé attendu sous forme de poudre marron (0,21 g).

• Rendement = 85%.

• Point de fusion = 210 °C.

• 1H RMN ($CDCl_3$) : 2,18 (s, 3H) ; 3,30 (s, 3H) ; 5,31 (s, 2H) ; 7,78 (ddd, 1H, $J = 1,1, 6,8$ et $8,1$ Hz) ; 7,92 (ddd, 1H, $J = 1,1, 6,8$ et $8,1$ Hz) ; 8,37 (dd, 1H, $J =$

8,1 et 1,1 Hz) ; 8,43 (dd, 1H, J = 8,1 et 1,1 Hz) ; 8,66 (d, 1H, J = 2,2 Hz) ; 9,09 (d, 1H, J = 2,2 Hz).

• ^{13}C RMN (CDCl_3) : 16,06 ; 20,11 ; 62,06 ; 124,81 ; 124,91 ; 129,06 ; 129,18 ; 129,29 ; 131,70 ; 132,18 ; 134,06 ; 136,09 ; 146,86 ; 147,97 ; 149,01 ; 152,19 ; 154,30 ; 169,72 ; 180,96 ; 182,34.

• IR (CHCl_3) : 3420, 1746, 1692 cm^{-1} .

C - Préparation des produits intermédiaires de formule IIIa (Schéma II)

1) Synthèse de l'acide N-(2,5-diméthoxyphényl)anthranilique (composé 4)

Un mélange d'acide 2-chlorobenzoïque (9,2 g, 60 mmol), de diméthoxyaniline (10 g, 65 mmol), de cuivre (0,96 g), de Cu_2O (0,96 g) et de K_2CO_3 (10,4 g) dans 120 ml de diglyme est porté à reflux pendant une nuit. Après évaporation du solvant, le milieu réactionnel est alcalinisé à la soude 1N. De l'éther est ajouté puis le milieu filtré sur silice et la phase étherée éliminée. La phase aqueuse est acidifiée à l'HCl concentré puis extraite à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CH_2Cl_2) pour donner le produit de condensation attendu sous forme de poudre jaune (14,5 g).

• Rendement = 89 %.

• Point de fusion = 138 °C.

• RMN ^1H RMN (CDCl_3) : 3,77 (s, 3H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,57 (dd, 1H, J = 8,8 et 2,9 Hz) ; 6,77 (ddd, 1H, J = 1,9 et 7,5 Hz) ; 6,87 (d, 1H, J = 9,2 Hz) ; 7,04 (d, 1H, J = 2,9 Hz) ; 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; 9,35 (slarge, 1H).

• ^{13}C RMN (CDCl_3) : 55,76 ; 56,45 ; 107,30 ; 107,71 ; 112,00 ; 112,26 ; 114,70 ; 117,53 ; 130,78 ; 132,60 ; 134,09 ; 145,98 ; 147,71 ; 153,75 ; 172,95.

• IR (CHCl_3) : 3327 ; 1685 cm^{-1} .

2) Synthèse de la 2-(2,5-diméthoxyphénylamino)acétophénone (composé 5)

A un mélange d'acide N-(2,5-diméthoxyphényl)anthranilique (2 g, 73 mmol) dans 14 ml de THF, sont ajoutés 16 ml de MeLi (1,4 M / Et_2O) à 0 °C et sous N_2 . Après remontée de la température, le milieu est porté à reflux pendant 2 h puis

100 ml d'eau sont ajoutés et le mélange extrait à l'éther (3 x 100 ml). Après séchage sur MgSO_4 , le solvant est évaporé à l'évaporateur rotatif pour donner le dérivé attendu sous forme de solide jaune (1,49 g).

- Rendement = 75 %.

- Point de fusion = 79 °C.

- ^1H RMN (CDCl_3) : 2,64 (s, 3H) ; 3,76 (s, 3H) ; 3,84 (s, 3H) ; 6,55 (dd, 1H, J = 8,8 et 2,9 Hz) ; 6,73 (dd, 1H, J = 1,4 et 7,5 Hz) ; 6,85 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 7,04 (d, 1H, J = 2,9 Hz) ; 7,3 à 7,4 (m, 2H) ; 7,81 (dd, 1H, J = 1,5 et 8,0 Hz) ; 10,5 (s large, 1H).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 48,15 ; 55,73 ; 56,36 ; 107,10 ; 107,72 ; 112,05 ; 114,80 ; 116,84 ; 120,09 ; 130,68 ; 132,42 ; 134,35 ; 145,98 ; 146,67 ; 153,62 ; 201,00.

- IR (CHCl_3) : 3350 ; 1642 cm^{-1} .

3) Synthèse de la 1,4-diméthoxy-9-méthylacridine (composé 6)

Un mélange de 2-(2,5-diméthoxyphénylamino)acétophénone (1,3 g, 48 mmol) et d'acide polyphosphorique (13 g, 133 mmol) est chauffé à 100 °C pendant 1 h. Après addition de 50 ml d'eau, le mélange est neutralisé à la soude 4M puis extrait au CHCl_3 (3 x 100 ml). Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, le brut obtenu est purifié par filtration sur silice (CH_2Cl_2) pour donner quantitativement le dérivé tricyclique attendu sous forme d'un solide orange-marron.

- Point de fusion = 136 °C.

- ^1H RMN (CDCl_3) : 3,36 (s, 3H) ; 3,96 (s, 3H) ; 4,09 (s, 3H) ; 6,68 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz) ; 7,54 (m, 1H) ; 7,73 (m, 1H) ; 8,32 (d, 1H, J = 8,4) ; 8,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

- ^{13}C RMN (CDCl_3) : 17,78 ; 55,66 ; 56,13 ; 102,43 ; 105,18 ; 120,25 ; 124,28 ; 125,62 ; 126,59 ; 129,44 ; 130,81 ; 142,45 ; 144,23 ; 147,21 ; 149,46 ; 151,45.

- IR (CHCl_3) : 1685 ; 1661 cm^{-1} .

3) Synthèse de la 9-méthylacridine-1,4-dione (Composé 7)

Une solution de 1,4-diméthoxy-9-méthylacridine (20 mg, 0,079 mmol) et de nitrate de cérium ammonium (196 mg, 0,357 mmol) dans un mélange

CH₂Cl₂/H₂O (0,5 ml / 0,25 ml) est agitée à 0 °C pendant 20 min. Après addition de 1,4 ml de H₂O et de 0,4 ml d'une solution saturée de NaHCO₃, le milieu est laissé sous agitation, puis extrait au CH₂Cl₂ (3 x 3ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, la quinone attendue est obtenue sous forme de poudre marron (15 mg).

- Rendement = 90 %.

- Point de fusion > 260 °C.

- ¹H RMN (CDCl₃) : 3,22 (s, 3H) 7,09 (d, 1H, J = 10,3 Hz) ; 7,18 (d, 1H, J = 10,3 Hz) ; 7,78 (dd, 1H, J = 8,5 et 8,5 Hz) ; 7,91 (dd, 1H, 8,5 et 8,5 Hz) ; 8,32 (d, 1H, J = 8,5) ; 8,43 (d, 1H, J = 8,5 Hz).

- ¹³C RMN (CDCl₃) 15,87 ; 124,40 ; 125,41 ; 126,30 ; 129,61 ; 132,32 ; 132,52 ; 137,88 ; 141,61 ; 147,05 ; 148,23 ; 151,23 ; 183,43 ; 186,69.

- IR (CHCl₃) : 1701; 1661 cm⁻¹.

15 D - Préparation des produits intermédiaires de formule IVa (Schéma II)

D-1 - Synthèse de la 6-méthyl-1,11-diaza-naphtacène-5,12-dione (Intermédiaire D₁)

Une solution de 9-méthylacridine-1,4-dione (200 mg, 0,896 mmol), d'acroleine-N,N-diméthylhydrazone (96 mg, 0,984 mmol) et d'anhydride acétique (1 ml) dans 20 ml de CH₂Cl₂ est agitée sous N₂, à température ambiante pendant 30 min. Après concentration du solvant, le milieu est purifié par filtration sur silice (CH₂Cl₂) pour récupérer le produit d'addition non complètement aromatique. Une suspension de ce composé et de Pd/C 10 % (20 mg) dans 4 ml de toluène est chauffée à reflux pendant 30 min. Après concentration, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/MeOH 98 : 2) pour donner le tétracycle attendu sous forme de poudre beige (23 mg).

- Rendement = 13 %.

- ¹H RMN (CDCl₃) : 3,32 (s, 3H) 7,78-7,83 (m, 2H) ; 7,95 (ddd, 1H, J = 8,4, 7,7 et 1,5 Hz) ; 8,39 (dd, 1H, J = 8,8 et 1,5 Hz) ; 8,51 (dd, 1H, J = 7,7 et 1,5 Hz) ; 8,68 (dd, 1H, J = 8,1 et 1,9 Hz) ; 9,16 (dd, 1H, J = 4,8 et 1,9 Hz).

• ^{13}C RMN (CDCl_3) 16,67 ; 124,59 ; 125,44 ; 128,39 ; 129,76 ; 129,89 ; 132,25 ; 132,54 ; 132,88 ; 135,93 ; 148,00 ; 148,59 ; 148,73 ; 152,48 ; 155,31 ; 180,81 ; 184,37.

• IR (CHCl_3) : 1703 ; 1663 cm^{-1} .

D-2 - Synthèse de la 3-méthoxy-6-méthyl-1,11-diazanaphtacène-5,12-dione (Intermédiaire D₂)

La 3-méthoxy-6-méthyl-1,11-diazanaphtacène-5,12-dione est préparée selon la procédure décrite dans D-1, à partir d'une solution de 9-méthylacridine-1,4-dione (composé 7) (200 mg, 0,896 mmol), de 2-méthoxy-2-propénal-diméthylhydrazone (126 mg, 0,984 mmol) et d'anhydride acétique (1 ml) dans 20 ml de CH_2Cl_2 .

EXEMPLE 1

5-méthyl-9H-quino [4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8323)

On porte à reflux pendant 1 heure une solution de tétracycle intermédiaire B₁ (1 g, 3,47 mmol) et de diméthylformamide diéthyl acétal (2 ml, 10,41 mmol) dans 7 ml de DMF. Après évaporation à sec, on ajoute du chlorure d'ammomium (2,77 g, 52 mmol) et 50 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est à nouveau porté à reflux 30 minutes. Après évaporation du solvant, le brut est repris à l'eau et extrait 4 fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis évaporées. Après recristallisation dans 125 ml de méthanol, on obtient 0,7 g du composé CRL 8323 attendu sous forme d'un solide jaune moutarde.

• Rendement = 67 %.

• Point de fusion = 200° C.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 2,69 (s, 3H), 7,65 (dd, 1H, J = 8 et 4,8 Hz), 7,81 (dd, 1H, J = 8 et 1,2 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,50 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,78 (dd, 1H, J = 2 et 8 Hz), 9,15 (dd, 1H, J = 4,8 et 2 Hz), 9,24 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 22,06 ; 116,54 ; 117,87 ; 122,15 ; 123,12 ; 125,24 ; 128,74 ; 132,58 ; 133,47 ; 136,25 ; 137,19 ; 141,63 ; 143,88 ; 144,79 ; 149,16 ; 149,31 ; 152,09 ; 155,15 ; 181,53.

• SM (m/z) : 297 (17,6); 296 (34,3); 268 (25,4); 149 (50,3).

EXEMPLE 2

5-chloro-9H-quino [4,3,2-de] [1,10] phénantrolin-9-one (CRL 8301)

Préparation selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir du tétracycle
intermédiaire B₂ (0,25 g, 0,81 mmol) et le diméthylformamide diéthyl acétal (1,5
ml, 8,75 mmol) dans le DMF (4,5 ml). Chlorure d'ammomium (2,95 g, 55 mmol),
éthanol (50 ml). Après purification par flash-chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98 :
2), on obtient 60 mg du composé CRL 8301 attendu sous forme d'un solide
jaune.

• Rendement = 23 %.

• Point de fusion = 200° C.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 7,68 (dd, 1H, J = 8,4 et 4,8 Hz), 7,94 (dd, 1H, J = 8,8 et 2
Hz), 8,46 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,55 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,79
(dd, 1H, J = 2 et 8,4 Hz), 9,18 (dd, 1H, J = 4,8 et 2 Hz), 9,30 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 117,07 ; 118,46 ; 122,98 ; 124,82 ; 126,12 ; 129,34 ;
133,02 ; 134,81 ; 137,00 ; 137,42 ; 137,79 ; 144,45 ; 146,35 ; 150,24 ; 150,45 ;
152,55 ; 156,02 ; 181,9.

• SM (m/z) : 319 (43); 317 (100); 291 (14,5); 290 (18); 289 (100).

EXEMPLE 3

5-(benzylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8241)

Préparation selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir du tétracycle
intermédiaire B₃ (3,58 g, 9,45 mmol) et le diméthylformamide diéthyl acétal (5,7
ml, 33,26 mmol) dans du DMF (19 ml). Chlorure d'ammomium (2,95 g, 55 mmol),
éthanol (50 ml). Après purification par flash-chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96 :

4), on obtient 2 g du composé CRL 8241 attendu sous forme de poudre lie-de-vin.

- Rendement = 55 %.

- Point de fusion = 219° C.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 4,61 (d, 2H), 5,10 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2,4 Hz), 7,452-7,327 (m, 5H), 7,55 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 4,4 Hz, J = 8,4 Hz), 8,29 (d, 1H, J = 5,2 Hz), 8,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,79 (dd, 1H, J = 1,2 Hz, J = 8,4 Hz), 9,13 (dd, 1H, J = 4,4 et 1,2 Hz), 9,14 (d, 1H, J = 5,2 Hz).

- SM (m/z) : 388 (7); 387 (100); 386 (85); 385 (25); 369 (99); 368 (44).

10

EXEMPLE 4

5-(diméthylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8325)

Préparation selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir du tétracycle
intermédiaire B5 (0,25 g, 0,79 mmol) et le diméthylformamide diéthyl acétal
(0,5 ml, 2,98 mmol) dans le DMF (5 ml). Chlorure d'ammonium (1 g, 18,7 mmol),
éthanol (16 ml). Après purification par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 100
: 5), on obtient 170 mg du composé CRL 8325 attendu sous forme d'une poudre
violette.

- Rendement = 66 %.

- Point de fusion > 260°C.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 3,25 (s, 6H), 7,45 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, J = 3Hz), 7,57 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,63 (dd, 1H, J = 4,4 et 8Hz), 8,41 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,81 (dd, 1H, J = 2 et 7,6 Hz), 9,13 (dd, 1H, J = 4,4 et 2 Hz), 9,17 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

- RMN ¹³C (CDCl₃) : 40,45 ; 100,84 ; 116,81 ; 118,69 ; 118,99 ; 125,19 ; 126,10 ; 129,46 ; 134,62 ; 136,03 ; 136,30 ; 139,00 ; 140,69 ; 148,16 ; 149,15 ; 151,53 ; 152,47 ; 154,83 ; 181,65.

- SM(m/z) : 326 (34,5); 325 (100); 324 (100); 254 (15,5); 253 (13,4).

30

EXEMPLE 5

5-méthoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one

(CRL 8297)

Préparation selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir du tétracycle intermédiaire B₆ (2 g, 6,57 mmol) et le diméthylformamide diéthyl acétal (4 ml, 23,34 mmol) dans le DMF (14 ml). Chlorure d'ammomium (8 g, 149,5 mmol), éthanol (130 ml). Après purification par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 100 : 5), on obtient 170 mg du composé CRL 8297, attendu, sous forme d'un solide verdâtre.

- Rendement = 66 %.

- Point de fusion > 260 °C.

- RMN ¹H (CDCl₃) : 4,10 (s, 3H), 7,62 (dd, 1H, J = 9,2 Hz, J = 2,4 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 4,4 et 8 Hz), 7,96 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,54 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 8,80 (dd, 1H, J = 2,4 et 8 Hz), 9,16 (dd, 1H, J = 4,4 et 2,4 Hz), 9,25 (d, 1H, J = 5,2 Hz).

- RMN ¹³C (CDCl₃) : 30,93 ; 116,86 ; 118,41 ; 122,44 ; 125,56 ; 129,25 ; 134,96 ; 136,55 ; 137,13 ; 141,52 ; 143,67 ; 149,11 ; 149,77 ; 152,37 ; 155,38 ; 161,71 ; 181,93 ; 207,00.

- SM (m/z) : 313 (26); 312 (100); 285 (2); 284 (15); 269 (15); 242 (32.5).

EXEMPLE 6**7-nitro-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
(CRL 8289)**

A 0 °C, on ajoute, par portions, de l'ascididémine (2 g, 7,06 mmol) à un mélange de 45 ml d'acide sulfurique et de 45 ml d'acide nitrique. Le milieu réactionnel est chauffé à 130°C pendant 2 heures puis versé après refroidissement dans un erlen contenant 400 g de glace. Après filtration, on obtient un précipité jaune que l'on rince plusieurs fois à l'éther. On le reprend ensuite dans un mélange CH₂Cl₂/NH₄OH/H₂O 600 : 1 : 300. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au CH₂Cl₂. Après séchage sur MgSO₄, les phases organiques sont évaporées pour donner 1,62 g du composé CRL 8289, attendu, sous forme d'un solide jaune.

- Rendement = 70 %.

- Point de fusion = 224° C.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 7,69 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 8 Hz), 8,04 (dd, 1H, $J = 8$ et 8 Hz), 8,28 (dd, 1H, $J = 8$ Hz), 8,56 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,75 (dd, 1H, $J = 2$ et 8 Hz), 8,89 (dd, 1H, $J = 1,2$ et 8 Hz), 9,18 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 2 Hz), 9,37 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 79,20 ; 117,61 ; 118,39 ; 124,21 ; 124,89 ; 125,98 ; 127,54 ; 129,04 ; 130,14 ; 135,62 ; 136,63 ; 148,17 ; 149,76 ; 149,94 ; 150,12 ; 151,66 ; 154,88 ; 180,56.

• SM (m/z) : 328 (18); 327 (100); 299 (22); 297 (9); 269 (10); 253 (24); 242 (11); 241 (33).

EXEMPLE 7

7-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8344)

Une suspension de dérivé nitré CRL 8289 (0,4 g, 1,22 mmol) et de fer (0,37 g, 6,59 mmol) dans un mélange $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ 10 : 10 est portée à reflux pendant 1 heure. On ajoute de l'EDTA (1,94 g, 6,59 mmol), puis on alcalinise le milieu réactionnel avec de la soude concentrée. On extrait 3 fois au CH_2Cl_2 . Après séchage sur MgSO_4 les phases organiques sont évaporées pour donner 0,32 g du composé CRL 8344 attendu sous forme d'un solide bleu.

• Rendement = 88 %

• Point de fusion > 260 °C

• RMN ^1H (CDCl_3) : 5,68 (s, 2H), 7,16 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (dd, 1H, $J = 7,6$ et 4,8 Hz), 7,69 (dd, 1H, $J = 7,8$ et 7,8 Hz), 7,91 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 8,46 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz), 8,77 (dd, 1H, $J = 1,6$ et 7,6 Hz), 9,17 (dd, 1H, $J = 1,6$ et 4,8 Hz), 9,21 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 109,42 ; 112,71 ; 117,70 ; 118,43 ; 124,29 ; 125,64 ; 129,12 ; 132,63 ; 132,81 ; 135,53 ; 137,27 ; 141,68 ; 148,68 ; 148,89 ; 149,03 ; 151,96 ; 154,68 ; 180,71.

• SM (m/z) : 298 (34,7); 297 (100); 269 (11); 268 (8).

EXEMPLE 8

5-bromo-9H-quino [4,3,2-de] [1,10] phénantrolin-9-one
(CRL 8248)

A une solution d'ascididémine (0,5 g, 1,77 mmol) dans 20 ml d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte une solution de brome (0,2 ml, 3,88 mmol) dans 5 ml d'acide acétique. Le milieu réactionnel est porté à reflux (réfrigérant bouché) 24 heures. Après refroidissement, on neutralise par une solution saturée de NaHCO₃ et on extrait 4 fois au CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ puis évaporées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 96 : 4) pour donner 0,548 g du composé CRL 8248 attendu sous forme d'un solide jaune.

- Rendement = 86 %

- Point de fusion = 208 °C

- RMN ¹H (CDCl₃) : 7,68 (dd, 1H, J = 4,4 et 8 Hz), 8,09 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 2 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,49 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,79 (dd, 1H, J = 2 et 8 Hz), 8,82 (d, 1H, J = 2 Hz), 9,18 (dd, 1H, J = 2 Hz, J = 4,4 Hz), 9,30 (d, 1H, J = 6 Hz).

- RMN ¹³C (CDCl₃) : 116,76 ; 117,04 ; 118,26 ; 124,76 ; 125,81 ; 125,93 ; 129,05 ; 134,52 ; 135,43 ; 136,72 ; 137,01 ; 144,41 ; 146,24 ; 149,93 ; 150,12 ; 152,27 ; 155,67 ; 181,69.

- SM (m/z) : 363 (99); 362 (83); 361 (100); 360 (27); 255 (9); 254 (51).

EXEMPLE 9

5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
(CRL 8347)

A une solution d'ascididémine bromée : CRL 8248 (2,3 g, 6,33 mmol) dans 460 ml de DMF, on ajoute l'azidure de sodium (2,34 g, 36,1 mmol). Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement, on évapore à sec et on reprend le solide obtenu à l'eau. On extrait 4 fois au CH₂Cl₂. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le brut est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice (HCCl₃/MeOH 90 : 10) pour donner 115 mg du composé CRL 8347 attendu sous forme d'une poudre noire.

- Rendement = 6 %

- point de fusion > 260 °C

• RMN ^1H (CDCl_3) : 7,43 (dd, 1H, J = 8,8 et 2,4 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 4,8 et 8 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 6Hz), 8,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,90 (dd, 1H, J = 2 et 8 Hz), 9,25 (dd, 1H, J = 2 et 4,8 Hz), 9,29 (d, 1H, J = 6 Hz).

• RMN ^{13}C (DMSO) : 102,26 ; 117,13 ; 118,54 ; 121,62 ; 123,20 ; 125,34 ; 126,11 ; 129,18 ; 133,80 ; 134,83 ; 135,47 ; 138,42 ; 147,65 ; 148,29 ; 151,63 ; 152,39 ; 154,32 ; 180,35.

- SM (m/z) : 298 (32); 297 (100); 269 (4); 268 (0,5).

10 EXEMPLE 10

10-méthoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
(CRL 8368)

Préparation selon la procédure décrite par Y. Kitahara *et al.*, Heterocycles, 1993, 36, 943-946.

15

EXEMPLE 11 :

10-hydroxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
(CRL 8387)

Préparation selon la procédure décrite Y. Kitahara *et al.*, Tetrahedron, 1997,

20 53, 17029-17038.

EXEMPLE 12 :

9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-imine
(CRL 8290)

25 100 mg (0,353 mmol) d'ascididémine sont mis en solution dans une solution contenant 5 ml d'ammoniaque et 2 ml d'EtOH. Le milieu réactionnel est porté à reflux (réfrigérant bouché) pendant 72 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le résidu est purifié par flash-chromatographie sur alumine ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1), pour donner 87 mg du composé CRL 8290.

30

- Rendement = 87 %
- Point de fusion > 260 °C

• RMN ^1H (CDCl_3) : 7,61 (dd, 1H, $J = 5$ et 8 Hz) ; 7,86 (dd, 1H $J = 8$ et 8 Hz) ; 7,97 (dd, 1H, $J = 8$ et 8 Hz) ; 8,40 (d, 1H, $J = 8$ Hz) ; 8,43 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,64 (d, 1H, $J = 8$ Hz) ; 9,04 (dd, 1H, $J = 8$ et 2,5 Hz) ; 9,08 (dd, 1H, $J = 5$ et 2,5 Hz) ; 9,22 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 12,48 (s, 1H).

EXEMPLE 13 :

9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-oxime (CRL 8292)

500 mg (1,77 mmol) d'ascididémine et 500 mg de NH_2OH , 1/2 H_2SO_4 sont mis en solution dans 1 ml de pyridine et 10 ml d'EtOH. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 48 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, 20 ml d'eau sont ajoutés, et le milieu est extrait au HCCl_3 (3 fois 20 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis évaporées à l'évaporateur rotatif. Le résidu est purifié par flash-chromatographie sur alumine ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99 : 1) pour donner 240 mg de l'oxime CRL 8292 sous forme de poudre jaune.

• Rendement = 46 %

• Point de fusion > 260 °C

• RMN ^1H (CDCl_3) : 7,68 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 8,4 Hz) ; 7,98 (ddd, 1H, $J = 7,6$ et 7,6 et 1,6 Hz) ; 8,07 (ddd, 1H, $J = 7,6$ et 7,6 et 1,6 Hz) ; 8,30 (dd, 1H, $J = 7,6$ et 1,6 Hz) ; 8,56 (d, 1H, $J = 6$ Hz) ; 8,75 (dd, 1H, $J = 7,6$ et 1,6 Hz) ; 9,00 (dd, 1H, $J = 8,4$ et 1,2 Hz) ; 9,12 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 1,2 Hz) ; 9,41 (d, 1H, $J = 6$ Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 115,06 ; 116,14 ; 123,16 ; 123,29 ; 125,46 ; 128,33 ; 128,77 ; 129,54 ; 131,86 ; 132,16 ; 138,48 ; 140,94 ; 141,37 ; 145,82 ; 146,75 ; 151,27 ; 151,65 ; 151,80.

• SM (m/z) : 298 (64,5); 268 (100); 266 (21,9).

EXEMPLE 14 :

10-(2-acétylanilino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8333)

Préparation selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir du tétracycle intermédiaire B7 (0,4 g, 0,98 mmol) et du diméthylformamide diéthyl acétal (0,6

ml, 3,43 mmol) dans le DMF (4 ml). Chlorure d'ammomium (1,2 g, 22,4 mmol), éthanol (20 ml). Après purification par flash-chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100 : 5), on obtient 144 mg du composé CRL 8333 attendu sous forme d'un solide rouge-brun.

• Rendement = 35 %.

• Point de fusion > 260 °C.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 2,88 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 5,54 (d, 1H), 7,13 (d, 1H, J = 6 Hz), 7,30 (ddd, 1H, J = 7,6 et 7,6 et 1,2 Hz), 7,45 (ddd, 1H, J = 7,6 et 7,6 et 1,2 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,65 (s large, 1H), 7,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,88 (ddd, 1H, J = 7,6 et 7,6 et 1,2 Hz), 7,96 (ddd, 1H, J = 7,6 et 7,6 et 1,2 Hz), 8,48 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,51 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,57 (dd, 1H, J = 7,6 et 1,2 Hz), 8,64 (dd, 1H, J = 7,6 et 1,2 Hz), 9,23 (d, 1H, J = 6 Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 37,22 ; 45,05 ; 109,94 ; 113,94 ; 116,56 ; 117,38 ; 122,92 ; 123,34 ; 125,43 ; 125,90 ; 129,47 ; 130,27 ; 131,61 ; 132,94 ; 135,87 ; 137,17 ; 137,57 ; 145,87 ; 146,93 ; 149,81 ; 150,28 ; 153,30 ; 154,27 ; 154,54 ; 154,61 ; 183,73.

EXEMPLE 15 :

Diiodure de 10-hydroxy-9H-quin[4,3,2-de][1,10] phénanthroline-9-one (CRL 8369)

500 mg (1,597 mmol) de composé de l'exemple 10 (CRL 8368) et 40 ml d'acide acétique dans 100ml d'acide iodhydrique (57 %) sont chauffés à 100 °C pendant 30 min. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé dans 500 ml d'eau additionnée de glace puis neutralisé par NaHCO_3 (solide). Après plusieurs extractions par un mélange de 5 % de MeOH dans HCCl_3 (6 fois 500 ml), les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées à l'évaporateur rotatif pour donner 0,36 g du composé CRL 8369 sous forme de poudre lie-de-vin.

• Rendement = 41 %

• Point de fusion > 260 °C

• RMN ^1H (DMSO) 6,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz) ; 6,86 (td, 1H, $J = 8$ et 4 Hz) ; 7,27 (d, 2H, $J = 4$ Hz) ; 7,57 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 7,89 (d, 1H, $J = 8$ Hz) ; 7,93 (dd, 1H, $J = 7,6$ et 7,6 Hz) ; 8,51 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz) ; 9,54 (s, 1H) ; 12,62 (m large, 1H) ; 14,42 (s, 1H).

• RMN ^{13}C RMN (DMSO) 107,81 ; 109,87 ; 114,24 ; 115,36 ; 116,31 ; 117,33 ; 120,11 ; 120,97 ; 124,14 ; 127,63 ; 132,18 ; 132,81 ; 134,89 ; 139,24 ; 139,35 ; 141,15 ; 148,72 ; 181,29.

EXEMPLE 16

10-chloro-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8373)

50 mg (0,09 mmol) de sel de l'exemple 15 (CRL 8369) en solution dans 4 ml de POCl_3 sont portés à reflux pendant 2 heures. Après évaporation du POCl_3 à l'évaporateur rotatif, le milieu réactionnel est neutralisé par une solution saturée de NaHCO_3 . Après plusieurs extractions par un mélange 5 % MeOH dans HCCl_3 (5 fois 20 ml), les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 puis concentrées à l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est purifié par flash-chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2 / MeOH 95 : 5) pour donner 20 mg du composé CRL 8373 attendu sous forme de poudre jaune.

• Rendement = 77 %.

• Point de fusion > 260 °C.

• RMN ^1H (CDCl_3) : 7,67 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 7,95 (ddd, 1H, $J = 8$ et 8 et 0,8 Hz) ; 8,03 (ddd, 1H, $J = 8$ et 8 et 1,2 Hz) ; 8,57 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 8,61 (ddd, 1H, $J = 8$ et 1,2 Hz) ; 8,68 (ddd, 1H, $J = 8$ et 0,8 Hz) ; 8,97 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 9,30 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).

• RMN ^{13}C RMN (CDCl_3) 117,60 ; 117,84 ; 123,31 ; 123,60 ; 126,69 ; 129,10 ; 131,17 ; 132,38 ; 133,47 ; 138,21 ; 146,24 ; 146,51 ; 147,26 ; 149,40 ; 150,32 ; 154,30 ; 154,94 ; 180,47.

• SM (m/z) : 318 (9,6) ; 316 (70,2) ; 290 (29,6) ; 288 (100) ; 255 (23,4) ; 253 (26,8).

EXEMPLE 17**5-bromo-10-méthoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
(CRL 8389)**

5 Préparation selon le procédé décrit dans l'exemple 1 à partir du tétracycle intermédiaire Bg (0,74 g, 1,93 mmol) et de diméthylformamide diéthyl acétal (1,3 ml, 7,24 mmol) dans 15 ml de DMF. Chlorure d'ammomium (1,96 g, 36,4 mmol), éthanol (200 ml). Après purification par flash-chromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 95: 5), on obtient 210 mg du composé CRL 8389 attendu sous forme de poudre
10 orange.

- Rendement = 42 %

- Point de fusion > 260° C

- RMN ¹H (CDCl₃) : 4,14 (s, 3H), 7,14 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 8,05 (dd, 1H, J = 2 et 8,8 Hz), 8,43 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,44 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,76 (d, 1H, J = 2 Hz),
15 8,95 (d, 1H, J = 6 Hz), 9,27 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

- RMN ¹³C (CDCl₃) : 57,12 ; 109,52 ; 117,00 ; 117,76 ; 119,46 ; 121,58 ; 124,81 ; 125,52 ; 134,72 ; 135,49 ; 137,00 ; 144,85 ; 146,51 ; 147,24 ; 147,92 ; 150,43 ; 156,21 ; 167,98 ; 180,57.

- SM (m/z) : 393 (100); 392 (61,7); 391 (99,2); 390 (17,4) ; 362 (9,2) ; 333 (9,8) ; 254 (34,5).

20

EXEMPLE 18**5-amino-11-méthoxy-9H-quino[4,3,2de][1,10] phénanthrolin-9-one
(CRL 8389)**

25 Une solution de composé CRL 8389 (0,5 g, 1,3 mmol) et de NaN₃ (0,5 g, 7,7 mmol) dans 20 ml de DMF est chauffée à 90 °C pendant 10 h. Après concentration, le résidu est repris par KOH 1N (35 ml), puis extrait au CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5 (4 x 200 ml). Après séchage sur MgSO₄ et concentration à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice
30 (CH₂Cl₂/MeOH 80 : 20) pour donner du composé CRL 8389 attendu sous forme de poudre violette (65 mg).

- Rendement = 15 %.
- Point de fusion > 260 °C.
- RMN ^1H (DMSO- d_6) : 4,07 (s, 3H) ; 6,62 (s, 2H) ; 7,36 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 7,41 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 7,74 (s, 1H) ; 8,08 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 8,48 (d, 1H, J = 5,2 Hz) ; 8,86 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 9,08 (d, 1H, J = 5,2 Hz).
- IR (KBr) : 3420, 3196, 1636, 1616 cm^{-1} .

EXEMPLE 19

Chlorhydrate de la 5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8406)

Une solution de 5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one (1 g, 3,35 mmol) et d'HCl concentré (0,56 ml) dans 200 ml de méthanol est agitée à température ambiante pendant 1 h. On ajoute 200 ml d'éther et après avoir laisser précipiter le sel, le milieu est filtré pour récupérer le composé CRL 8406 attendu sous forme de poudre noire (1 g).

- Rendement = 90 %.
- RMN ^1H (DMSO- d_6) : 7,44 (dd, 1H, J = 8,8 et 2,2 Hz) ; 7,81 (d, 1H, J = 2,2 Hz) ; 7,93 (dd, 1H, J = 5,6 et 5,9 Hz) ; 8,12 (d, 1H, J = 8,8 Hz) ; 8,66 (d, 1H, J = 5,6 Hz) ; 8,75 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 9,07 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 9,14 (d, 1H, J = 5,9 Hz).
- IR (KBr) : 3404, 3287, 3170, 1691, 1676, 1649 cm^{-1} .

EXEMPLE 20

Chlorhydrate de la 5-(diméthylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8407)

Une solution de 5-(diméthylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one (1 g, 3,06 mmol) et d'HCl concentré (0,3 ml) dans 120 ml de CHCl_3 est agitée à température ambiante pendant 45 min. Après addition de 350 ml d'éther, puis précipitation du sel, le milieu est filtré pour récupérer le produit attendu sous forme de poudre bleu marine (0,97 g).

- Rendement = 87 %.
- Point de fusion > 260 °C.

EXEMPLE 21

Chlorhydrate de la 5-(benzylamino)-9H-quinol[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one (CRL 8416)

Une solution de 5-(benzylamino)-9H-quinol[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one ASC20 (0,94 g, 2,42 mmol) et d'HCl concentré (0,2 ml) dans 40 ml de CHCl_3 est agitée à température ambiante pendant 30 min. On évapore le solvant et on ajoute 150 ml d'éther et après avoir laissé précipiter le sel, on filtre pour récupérer le composé CRL 8416 attendu sous forme de poudre noire (0,98 g).

- Rendement = 95 %
- Point de fusion > 260 °C.

EXEMPLE 22

5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9H-quinol[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8419)

A un mélange du composé CRL 8347 (2,56 g, 8,59 mmol) et de diméthylformamide de diéthyl acétal (7,9 ml, 43,3 mmol), sont ajoutés 25 ml (166 mmol) d'acide trifluoroacétique à 0°C. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 minutes puis du cyanoborohydrure de sodium (8,2 g, 130 mmol) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est alors chauffé et maintenu à 95°C. Au bout de 18 heures, le mélange est alcalinisé, à pH 8, par une solution saturée de NaHCO_3 (environ 600 ml), puis extrait au $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95: 5 (3 x 800 ml). Les phases organiques sont lavées à l'eau puis séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, le brut obtenu est purifié par filtration sur alumine (CHCl_3 puis $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95) pour donner 1,15g du composé CRL 8419 attendu sous forme de poudre noire.

- Rendement = 36 %.
- Point de fusion : se décompose avant de fondre.
- RMN ^1H (CDCl_3) : 2,37 (s, 6H), 2,62 (t, 2H, $J = 7,32$ Hz), 3,70 (t, 2H, $J = 7,32$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J = 9,2$ et 3 Hz), 7,62 (dd, 1H, $J = 8,0$ et 4,5 Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8,35 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 8,38 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 8,79 (dd, 1H, $J = 8,0$ et 1,8 Hz), 9,12 (dd, 1H, $J = 4,5$ et 1,8 Hz), 9,15 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 45,97 ; 50,31 ; 56,40 ; 101,05 ; 116,81 ; 118,48 ; 118,89 ; 125,22 ; 126,30 ; 129,35 ; 134,87 ; 135,97 ; 136,32 ; 138,91 ; 140,55 ; 148,25 ; 148,98 ; 149,69 ; 152,23 ; 154,82 ; 181,37 .

• IR (CHCl_3) : 1663 cm^{-1} .

5 • SM (m/z) : 369 (100); 354 (15); 236 (37).

EXEMPLE 23

Chlorhydrate de la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8418)

10 A 1,2g (3,25 mmol) de composé CRL 8419 en solution dans 60 ml de chloroforme, sont ajouté 265 μl (3,25 mmol) d'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 2 heures à température ambiante. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther. Le composé CRL 8418 (0.93g) est obtenu sous forme de poudre noire.

15 • Rendement = 70 %.

• RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) : 2,67 (s, 6H), 3,09 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 7,67 (dm, 1H, $J = 9,2$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J = 8,0$ et 4,5 Hz), 7,94 (m, 1H), 8,26 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 8,64 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 9,09 (m, 1H), 9,12 (dd, 1H, $J = 4,5$ et 1,8 Hz), 9,14 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz).

20

EXEMPLE 24

5-bis(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8422)

25 A une solution de 5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one (1 g, 3,95 mmol) et de chloroacétaldéhyde (50 % aqueux, 2,6 ml ; 16,8 mmol) dans l'acide acétique (30 ml), sont ajoutées, par petites portions et à 0°C, 10 mmol de cyanoborohydrure de sodium NaBH_3CN (0,63 g). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 0 °C pendant 5 minutes, puis à température ambiante pendant 30 minutes. Ensuite, le milieu est alcalinisé à l'aide d'une solution saturée de carbonate acide de sodium NaHCO_3 , puis extrait par un mélange
30 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95 : 5. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium MgSO_4 et concentrées à l'évaporateur rotatif. Le brut obtenu est

purifié par filtration sur silice (CHCl_3 puis $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 99 : 1) pour donner deux composés : CRL 8422 et CRL 8423 (décrit dans l'exemple 25).

La 5-bis(chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8422) a été obtenue sous forme de poudre rose (0,14 g) :

• Rendement = 10%.

• Point de fusion = 220 °C.

• IR (KBr) : 1666 ; 1650 cm^{-1} .

• RMN ^1H (CDCl_3) : 3,83 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz) ; 4,04 (t, 4H, $J = 7,0$ Hz) ; 7,47 (dd, 1H, $J = 9,5$ et 2,9 Hz) ; 7,66 (dd, 1H, $J = 8,0$ et 4,4 Hz) ; 7,70 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz) ; 8,42 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz) ; 8,50 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz) ; 8,81 (dd, 1H, $J = 8,0$ et 1,8 Hz) ; 9,16 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 1,8 Hz) ; 9,23 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 40,16 ; 53,60 ; 101,70 ; 116,60 ; 118,37 ; 118,68 ; 125,39 ; 125,91 ; 129,25 ; 135,13 ; 136,12 ; 136,38 ; 139,42 ; 141,93 ; 148,24 ; 148,73 ; 149,34 ; 152,22 ; 155,08 ; 181,43.

EXEMPLE 25

5-(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8423)

Selon le procédé décrit dans l'exemple 24, 0,22 g de composé CRL 8423 sont obtenus sous forme de poudre violette. Les caractéristiques du composé CRL 8423 sont les suivantes :

• Rendement = 18 %.

• Point de fusion = 196 °C.

• IR (KBr) 3413 ; 3275 ; 1654 ; 1617 cm^{-1} .

• RMN ^1H (CDCl_3) : 3,81 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz) ; 3,88 (t, 2H, $J = 5,5$ Hz) ; 5,01 (slarge, 1H) ; 7,34 (dd, 1H, $J = 8,8$ et 2,5 Hz) ; 7,60 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz) ; 7,65 (dd, 1H, $J = 7,5$ et 4,4 Hz) ; 8,41 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz) ; 8,43 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 8,82 (dd, 1H, $J = 7,5$ et 1,5 Hz) ; 9,15 (dd, 1H, $J = 4,4$ et 1,5 Hz) ; 9,21 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz).

• RMN ^{13}C (CDCl_3) : 42,83 ; 45,01 ; 100,76 ; 116,81 ; 118,78 ; 120,85 ; 125,38 ; 126,35 ; 129,35 ; 135,04 ; 136,04 ; 136,43 ; 140,22 ; 141,56 ; 148,49(2C) ; 149,41 ; 152,30 ; 155,07 ; 181,57.

5 EXEMPLE 26

12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8472)

A une suspension du 2-méthoxy-11-méthyl-1,6-diazanaphtacène-5,12-dione (*Intermédiaire Bg*) (0,23 g, 0,75 mmol) dans le DMF (7 ml), sont ajoutés
10 0,54 ml (3 mmol) de diméthylformamide diéthylacétal sous N_2 . Le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 1h. Après concentration sous vide, de l'éthanol (45 ml) et du NH_4Cl (0,46 g) sont ajoutés puis le mélange est porté à reflux pendant 30 min. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 30 ml d'eau sont ajoutés puis le milieu est extrait au CHCl_3 (2 x 30 ml). Les phases
15 organiques sont séchées sur MgSO_4 et concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CHCl_3) pour donner le composé CRL 8472 attendu sous forme de poudre marron (50 mg).

• Rendement = 21 %.

• Point de fusion > 260 °C.

20 • ^1H RMN (CDCl_3) : 4,31 (s, 3H) ; 7,04 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz) ; 7,92 (ddd, 1H, $J = 8,1, 7,0$ et 1,5 Hz) ; 8,00 (ddd, 1H, $J = 8,4, 7,0$ et 1,5 Hz) ; 8,52 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz) ; 8,63 (dd, 1H, $J = 8,1$ et 1,5 Hz) ; 8,66 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz) ; 8,67 (dd, 1H, $J = 8,4$ et 1,5 Hz) ; 9,27 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz).

25 • ^{13}C RMN (CDCl_3) : 54,69 ; 114,43 ; 116,75 ; 118,15 ; 122,92 ; 123,41 ; 124,51 ; 130,62 ; 131,81 ; 133,15 ; 137,86 ; 139,17 ; 145,80 ; 146,28 ; 149,59 ; 149,99 ; 152,24 ; 167,75 ; 181,04.

• IR (CHCl_3) : 1671 ; 1588 cm^{-1} .

• MS : m/z 313 (50) ; 312 (91) ; 284 (17) ; 283 (100) ; 254 (23) ; 193 (51).

30 EXEMPLE 27

4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one (CRL 8478)

A une suspension de composé CRL 8347 (0,2 g, 0,67 mmol) dans l'acide acétique (8 ml), on ajoute du brome (35 μ L, 0,67 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 6 h. Après concentration, le milieu est alcalinisé à la soude 5N (20 ml) puis extrait avec un mélange 5 % MeOH/ CHCl_3 (400 ml). Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant, le composé CRL 8478 est obtenu sous forme d'une poudre violette qui est recristallisée dans un mélange CHCl_3 /pentane 20 ml/15 ml (152 mg).

- Rendement = 61 %.

- Point de fusion > 260 °C.

• ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 7,07 (s large, 2H) ; 7,61 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 7,77 (dd, 1H, $J = 7,7$ et 4,0 Hz) ; 8,18 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz) ; 8,61 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz) ; 9,10 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz) ; 9,14 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz) ; 9,91 (d, 1H, $J = 5,9$ Hz).

- IR (CHCl_3) : 3501 ; 3400 ; 1673 cm^{-1} .

- MS : m/z 378 (42) ; 377 (100) ; 376 (48) ; 375 (27).

EXEMPLE 28

11-acétoxyméthyl-9-H-quinolo[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one (CRL 8528)

A une suspension du 3-acétoxyméthyl-11-méthyl-1,6-diazanaphthacène-5,12-dione (*Intermédiaire B10*) (0,11 g, 0,31 mmol) dans le DMF (4 ml), on ajoute sous N_2 , du diméthylformamide diéthylacétal (0,27 ml, 1,5 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 1h. Après concentration sous vide, de l'éthanol (25 ml) et du NH_4Cl (0,23 g) sont ajoutés puis le mélange est porté à reflux pendant 30 min. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 30 ml d'eau sont ajoutés, puis le milieu est extrait au CHCl_3 (2 x 30 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO_4 . Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, et purification par flash-chromatographie sur silice (CHCl_3), 65 mg de composé CRL 8528 sont obtenus.

- Rendement = 60 %.

- Point de fusion = 206-210 °C.

• ^1H RMN (CDCl_3) : 2,19 (s, 3H) ; 5,32 (s, 2H) ; 7,96 (ddd, 1H, $J = 1, 1,8$ et 8 Hz) ; 8,03 (ddd, 1H, $J = 1, 1,8$ et 8,4 Hz) ; 8,56 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz) ; 8,64 (dd,

1H, J = 1,1 et 8,4 Hz) ; 8,71 (dd, 1H, J = 1,1 et 8,0 Hz) ; 8,77 (d, 1H, J = 2,4 Hz) ; 9,14 (d, 1H, J = 2,4 Hz) ; 9,28 (d, 1H, J = 5,5 Hz).

• MS : m/z 355 (88) ; 313 (100) ; 296 (25) ; 267 (7).

EXEMPLE 29

9-H-quino[4,3,2-de][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8529)

A une suspension de 6-méthyl-1,11-diaza-naphtacène-5,12-dione (*Intermédiaire D₁*) (52 mg, 0,875 ml), le diméthylformamide diéthylacétal (0,15 ml, 0,875 mmoles) est ajouté sous N₂. Le milieu réactionnel est chauffé à 120 °C pendant 30 min. Après concentration sous vide, de l'éthanol (60 ml) et du NH₄Cl (0,34 g) sont ajoutés et le mélange est porté à reflux pendant 30 min. Après concentration à l'évaporateur rotatif, 10 ml d'eau sont ajoutés puis le milieu extrait au CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et concentrées. Le brut obtenu est purifié par flash-chromatographie sur silice (CH₂Cl₂/MeOH 99 : 1) pour donner le composé CRL 8529 attendu sous forme de solide jaune (6 mg).

• Rendement = 11 %.

• ¹H RMN (CDCl₃) : 7,78 (dd, 1H, J = 8,1 et 4,8 Hz) ; 7,97 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,4 et 1,2 Hz) ; 8,04 (ddd, 1H, J = 8,0, 7,4 et 1,2 Hz) ; 8,51 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 8,69 (dd, 2H, J = 8,0 et 1,5 Hz) ; 9,08 (dd, 1H, J = 4,8 et 1,9 Hz) ; 9,13 (d, 1H, J = 5,9 Hz) ; 9,27 (d, 1H, J = 1,9 et 8,1 Hz).

• ¹³C RMN (CDCl₃) : 115,15 ; 121,76 ; 122,28 ; 127,13 ; 127,16 ; 129,65 ; 130,82 ; 132,21 ; 132,60 ; 132,99 ; 136,88 ; 139,91 ; 144,85 ; 148,00 ; 148,03 ; 151,75 ; 151,84 ; 179,94.

• MS : m/z 283 (54) ; 255 (100) ; 228 (10).

EXEMPLE 30

5-bromo-9-H-quino[4,3,2-de][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8839)

Le composé CRL 8839 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 8 à partir de la 9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one (CRL 8529) (0,5g, 1,77 mmol) ; 20 ml d'acide acétique ; solution de brome (0,2ml, 3,88 mmol/5ml d'acide acétique) ; reflux 24 heures.

EXEMPLE 31**5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8836)**

Le composé CRL 8836 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 9 à partir de la 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one (CRL 8839) (1,15g, 18 mmol) ; 250 ml de DMF ; azidure de sodium (1,2g, 1,85 mmol) ; reflux 4 heures.

EXEMPLE 32

10 **5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8840)**

Le composé CRL 8840 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 22 à partir de la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one (CRL 8836) (1,28g, 4,3 mmol) ; diméthylformamide de diacétal (4 ml, 21,9 mmol) ; acide trifluoroacétique (12,5 ml, 83 mmol) ; cyanoborohydrure de sodium (4,1 g, 65 mmol) ; 90 °C pendant 8 heures.

EXEMPLE 33

20 **5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one (CRL 8841)**

Le composé CRL8841 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 24 à partir de la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one (CRL 8836) (1g, 3,95 mmol) ; chloroacétaldéhyde (2,6 ml, 16,8 mmol) ; acide acétique (30 ml) ; cyanoborohydrure de sodium (0,63 g, 10 mmol) ; 30 minutes à température ambiante.

EXEMPLE 34

5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8842)

Le composé CRL 8842 est également obtenu lors de la procédure décrite dans l'exemple précédant à partir de la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8836).

5 EXEMPLE 35

4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8843)

Le composé CRL 8843 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 27 à partir de la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8836) (0,6g, 2,01 mmol) ; 24 ml d'acide acétique ; brome (35 µl, 0,67 mmol) ;
10 50°C pendant 6 heures.

EXEMPLE 36

7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8838)

Le composé CRL 8838 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple
15 6 à partir de 9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8529) (1 g, 3,53 mmol) ; 23 ml d'acide sulfurique et 23 ml d'acide nitrique ; 130 °C pendant 2 heures.

EXEMPLE 37

20 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8837)

Le composé CRL 8837 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 7 à partir de 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8838) (0,2g ; 0,61 mmol) ; fer (0,19g, 3,38 mmol), 10 ml de mélange d'acide acétique/eau (50/50).

25 EXEMPLE 38

12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7] phénanthrolin-9-one (CRL 8844)

Le composé CRL 8844 est préparé selon la procédure décrite dans l'exemple 29 à partir de la 3-méthoxy-6-méthyl-1,11-diaza-naphtacène-5,12-dione (*Intermédiaire D*₂) (0,76 g, 25 mmol) ; diacétal de diméthylformamide (2 ml,
30

11,67 mmol) ; 120 °C pendant 30 min ; NH₄Cl (4,5g) ; 500 ml d'éthanol ; reflux pendant 30 minutes.

5

Les résultats des essais pharmacologiques, présentés ci-après, mettent en évidence les propriétés cytotoxiques des composés de formules I et la , ainsi que les doses maximales tolérées. Ces données permettent d'apprécier l'intérêt thérapeutique des composés revendiqués.

10

1- Détermination de la dose maximale tolérée (DMT)

15

20

L'évaluation de la dose maximale tolérée a été réalisée chez des souris B6D2F1/Jico âgées de 4 à 6 semaines. Les composés ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses croissantes s'échelonnant de 2,5 à 160 mg/kg. La valeur de la DMT (exprimée en mg/kg) est déterminée à partir de l'observation du taux de survie des animaux sur une période de 14 jours après une administration unique du produit considéré. L' évolution pondérale des animaux est également suivie pendant cette période. Lorsque la valeur de la DMT est supérieure à 160 mg/kg, la valeur de la DMT est assimilée à 160 mg/kg par défaut.

25

Les résultats de l'estimation de la dose maximale tolérée (DMT) sont rassemblés dans le tableau I suivant :

TABLEAU I

Composés CRL	DMT (mg/kg)
CRL 8274 (Ascididémine)	20

CRL 8269(2-bromoleptoclinidone)	40
CRL 8323 (Exemple 1)	20
CRL 8301 (Exemple 2)	>160
CRL 8241 (Exemple 3)	>160
CRL 8325 (Exemple 4)	>160
CRL 8297 (Exemple 5)	>160
CRL 8289 (Exemple 6)	20
CRL 8344 (Exemple 7)	>160
CRL 8248 (Exemple 8)	>160
CRL 8347 (Exemple 9)	>160
CRL 8292 (Exemple 13)	>160
CRL 8290 (Exemple 12)	80
CRL 8333 (Exemple 14)	>160
CRL 8368 (Exemple 10)	>160
CRL 8369 (Exemple 15)	>160
CRL 8373 (Exemple 16)	>160
CRL 8387 (Exemple 11)	>160
CRL 8389 (Exemple 17)	>160
CRL 8406 (Exemple 19)	>160
CRL 8407 (Exemple 20)	>160
CRL 8416 (Exemple 21)	>160
CRL 8419 (Exemple 22)	40
CRL 8418 (Exemple 23)	40
CRL 8422 (Exemple 24)	>160

CRL 8423 (Exemple 25)	>160
-----------------------	------

La majorité des produits décrits dans la famille de l'ascididémine ou de son isomère ne présentent pas de toxicité directe (DMT > 160 mg/kg) et peuvent donc être utilisés *in vivo* à concentrations tissulaires élevées, donc à des posologies fortes.

2- Activité cytotoxique sur des lignées cellulaires tumorales en culture

L'influence des composés de formules I et la sur les cellules néoplasiques a été évaluée à l'aide du test colorimétrique MTT. Le principe du test MTT est basé sur la réduction mitochondriale par les cellules vivantes métaboliquement actives du produit MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5 diphényltétrazolium bromide) de couleur jaune en un produit de couleur bleue, le formazan. La quantité de formazan ainsi obtenue est directement proportionnelle à la quantité de cellules vivantes présentes dans le (ou les) puit(s) de culture. Cette quantité de formazan est mesurée par spectrophotométrie.

Les lignées cellulaires sont maintenues en culture monocouche à 37°C dans des boîtes de culture à bouchon fermé contenant du milieu de base MEM 25 MM HEPES (Minimum Essential Medium). Ce milieu, adapté à la croissance d'une gamme de cellules variées diploïdes ou primaires de mammifères, est ensuite additionné :

- d'une quantité de 5% de SVF (Sérum de Veau Fœtal) décomplémenté à 56°C pendant 1 heure,
- de 0,6 mg/ml de L-glutamine,
- de 200 IU/ml de pénicilline,

- de 200 mg/ml de streptomycine,
- de 0,1 mg/ml de gentamicine.

Les 12 lignées cellulaires cancéreuses humaines utilisées ont été obtenues auprès de l'*American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA). Ces 12 lignées cellulaires sont :

- U-373MG (code ATCC : HTB-17) et U-87MG (code ATCC : HTB-14) qui sont deux glioblastomes,
- SW1088 (code ATCC : HTB-12) qui est un astrocytome,
- A549 (code ATCC : CCL-185) et A-427 (code ATCC : HTB-53) qui sont deux cancers du poumon non-à-petites-cellules,
- HCT-15 (code ATCC : CCL-225) et LoVo (code ATCC : CCL-229) qui sont deux cancers colorectaux,
- T-47D (code ATCC : HTB-133) et MCF7 (code ATCC : HTB-22) qui sont deux cancers du sein,
- J82 (code ATCC : HTB-1) et T24 (code ATCC : HTB-4) qui sont deux cancers de la vessie,
- PC-3 (code ATCC : CRL-1435) qui est un cancer de la prostate.

Au plan expérimental : 100 µl d'une suspension cellulaire contenant 20 000 à 50 000 (selon le type cellulaire utilisé) cellules/ml de milieu de culture sont ensemencés en plaques multi-puits de 96 puits à fond plat et sont mis à incuber à 37°C, sous atmosphère comprenant 5% de CO₂ et 70% d'humidité. Au bout de 24 heures d'incubation, le milieu de culture est remplacé par 100 µl de milieu frais contenant soit les différents composés à tester à des concentrations variant de 10⁻⁵ à 10⁻¹⁰ M soit le solvant ayant servi à la mise en solution des produits à tester (condition contrôle). Après 72 heures d'incubation dans les conditions précédentes, le milieu de culture est remplacé par 100 µl d'une solution jaunâtre de MTT dissous à raison de 1 mg/ml dans du RPMI 1640. Les microplaques sont remises à incuber pendant 3 heures à 37°C puis centrifugées pendant 10 minutes

à 400 g. La solution jaunâtre de MTT est éliminée et les cristaux de formazan bleu formés au niveau cellulaire sont dissous dans 100 µl de DMSO. Les microplaques sont ensuite mises sous agitation pendant 5 minutes. L'intensité de la coloration bleue résultant donc de la transformation du produit MTT jaune en formazan bleu par les cellules encore vivantes au terme de l'expérience est quantifiée par spectrophotométrie à l'aide d'un appareil de type *DYNATECH IMMUNOASSAY SYSTEM* aux longueurs d'onde de 570 nm et 630 nm correspondant respectivement aux longueurs d'ondes d'absorbance maximale du formazan et au bruit de fond. Un logiciel intégré au spectrophotomètre calcule les valeurs moyennes de densité optique ainsi que les valeurs de déviation standard (Dév. Std.) et d'erreur standard sur la moyenne (ESM).

L'activité inhibitrice de la croissance cellulaire des composés de formules I et la sur les différentes lignées cellulaires tumorales a été comparée à celle du produit naturel, l'ascididémine (CRL 8274). L'ensemble des composés présentent une activité inhibitrice significative de la prolifération cellulaire des 12 lignées tumorales humaines : U-87MG, U-373MG, SW 1088, T24, J82, HCT-15, LoVo, MCF7, T-47D, A549, A-427 et PC-3 avec une concentration inhibitrice 50 % (CI 50) qui est comprise entre 10^{-6} M et 10^{-10} M, selon les composés et les lignées tumorales testés. A titre d'exemple, les valeurs des concentrations encadrant les CI50 obtenues sur les différentes lignées cellulaires sont données dans le tableau II :

TABLEAU II

COMPOSES CRL	LIGNEES CELLULAIRES										
	U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	PC-3
CRL8274	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-8}, 10^{-9}$
CRL8289	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8248	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$
CRL8241	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8297	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8301	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8323	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8325	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8344	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8347	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8368	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$
CRL8369	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$
CRL8373	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8387	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	10^{-5}
CRL8389	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8268*	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$>10^{-5}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$
CRL8322*	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$>10^{-5}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$>10^{-5}$
CRL8324**	$10^{-5}, 10^{-6}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$>10^{-5}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$	$10^{-5}, 10^{-6}$
CRL8422	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-6}, 10^{-7}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-6}, 10^{-7}$
CRL8423	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-9}, 10^{-10}$	$10^{-9}, 10^{-10}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-8}, 10^{-9}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$	$10^{-7}, 10^{-8}$

Concentrations inhibitrices (M) encadrant la valeur de la concentration inhibitrice 50 % des composés de formule I, II (*) ou III (**) sur les lignées cellulaires

On donnera, dans le tableau III, les résultats des CI50 (en nM) moyennes (calculées à partir de l'activité cytotoxique sur les 12 lignées tumorales étudiées) et les ratios DMT/CI50 (ces ratios sont calculés en faisant le rapport des DMT et des CI50 exprimées en nombres sans dimension).

TABLEAU III

Composés CRL	CI 50 (nM)	DMT/CI50	DMT/CI50*
CRL 8274 (Ascididémine)	100	0,20	1
CRL 8269 (2-bromoleptoclinidone)	120	0,33	2
CRL 8289 (Exemple 6)	10	2,00	10
CRL 8248 (Exemple 8)	80	2,00	10
CRL 8241 (Exemple 3)	140	1,14	6
CRL 8297 (Exemple 5)	90	1,78	9
CRL 8325 (Exemple 4)	37	4,32	22
CRL 8344 (Exemple 7)	53	3,02	15
CRL 8347 (Exemple 9)	21	7,62	38
CRL 8323 (Exemple 1)	60	0,33	2
CRL 8301 (Exemple 2)	270	0,59	3
CRL 8389 (Exemple 17)	420	0,38	2
CRL 8368 (Exemple 10)	480	0,33	2
CRL 8406 (Exemple 19)	60	2,67	13
CRL 8407 (Exemple 20)	22	7,27	36
CRL 8416 (Exemple 21)	80	2,00	10
CRL 8418 (Exemple 23)	110	0,37	2
CRL 8419 (Exemple 22)	60	0,67	3,3
CRL 8422 (Exemple 24)	100	1,60	8,3
CRL 8423 (Exemple 25)	7	22,86	114

* : le ratio DMT/IC50 des différents composés a été estimé en prenant comme référence un ratio égal à 1 pour l'ascididémine.

Les composés décrits présentent, sur les modèles de lignées cellulaires tumorales des CI 50 (nM) supérieures ou équivalentes à celle de l'ascididémine. A l'exception du CRL 8289 (dont la dose maximale tolérée est équivalente à celle de l'ascididémine mais dont la CI50 est dix fois inférieure à celle de l'ascididémine), les doses maximales tolérées des composés décrits, considérées par défaut équivalente à 160 mg/kg, sont nettement supérieures à celle de l'ascididémine (20 mg/kg). Ces résultats suggèrent que cette nouvelle famille de composés ne présentent pas de toxicité directe. En conséquence, les ratios tolérance/activité cytotoxique des composés exemplifiés dans la présente invention, sont nettement supérieurs à celui de l'ascididémine naturelle. Ces composés peuvent donc être utilisés comme médicament anti-tumoraux, pour leurs propriétés cytotoxiques à des concentrations tissulaires plus élevées que celles induites par l'ascididémine naturelle. Ils sont donc caractérisés par une meilleure maniabilité thérapeutique. Le CRL 8289 dont la CI50 de 10 nM présente également une meilleure maniabilité thérapeutique que l'ascididémine.

Grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les composés de formules I et la tels que décrits ou sous forme de sels ou solvates pharmaceutiques acceptables, peuvent être utilisés comme principes actifs de médicaments.

Les composés de formules I et la sont généralement administrés en unités de dosage établies soit par m^2 de surface corporelle, soit par kg de poids. Les dites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un (ou plusieurs) excipient(s) pharmaceutique(s).

Les composés de formules I et la peuvent être utilisés selon la pathologie cancéreuse du sujet à traiter à des doses comprises entre 0,05 et 350 mg/m^2 de surface corporelle, de préférence à des doses de 0,5 à 50 mg/m^2 /jour pour un traitement curatif dans sa phase aiguë en fonction du nombre de cycles de

traitement de chaque cure. Pour un traitement d'entretien, on utilisera avantageusement les composés de formules I et Ia à des doses de 0,05 à 25 mg/m²/jour, de préférence à des doses de 0,1 à 1,5 mg/m²/jour selon le nombre de cycles de traitement de la cure. Ils pourront être associés aux médicaments anti-tumoraux utilisés dans les protocoles validés de polychimiothérapie intensive.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, intraveineuse, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques adaptés à la thérapeutique humaine. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, éventuellement sécables, ou les gélules, les implants et les formes d'administration intraveineuse.

Pour une administration parentérale (perfusion intraveineuse à débit constant), on utilise des suspensions aqueuses stériles, des solutions salines isotoniques stériles ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, ou une β cyclodextrine.

Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse et destinée à une perfusion réalisée sur 1 à 24 h, on peut utiliser un cosolvant : un alcool tel que l'éthanol, un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol et un tensioactif hydrophile tel que le Tween 80.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au principe actif, micronisé ou non, un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

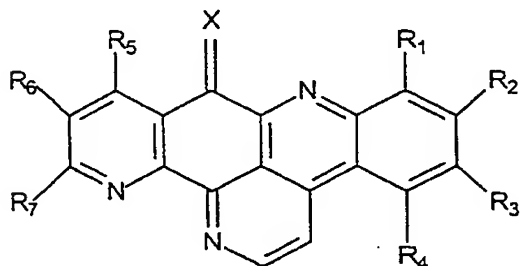
Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Le principe actif peut être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α -, β - ou γ -cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

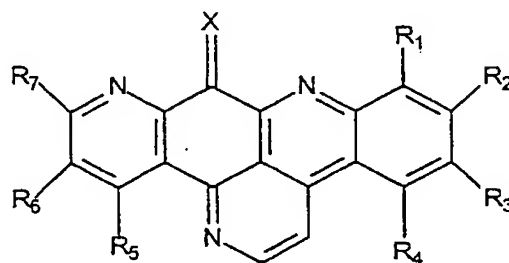
10 Les composés de formules I seront utilisés dans le traitement de la plupart des tumeurs solides du fait de leurs activités cytotoxiques puissantes, en particulier pour traiter les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon, les tumeurs de l'ovaire et du sein, les cancers de l'endomètre, les cancers colo-rectaux, les cancers de la prostate et les tumeurs testiculaires.

REVENDEICATIONS

1 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et Ia pour traiter, grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les tumeurs cancéreuses et leurs métastases :



Formule I



Formule Ia

dans lesquelles :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes - (CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

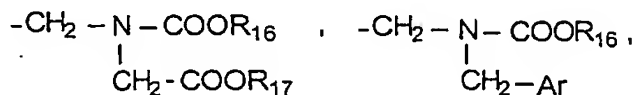
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



10

R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés de formule I dans lesquels existe la combinaison:

X = O,

15 et, ou bien : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

ou bien : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

et à l'exclusion du composé de formule Ia dans lequel existe la combinaison X = O et : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

20

2 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,

25 - R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, et -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

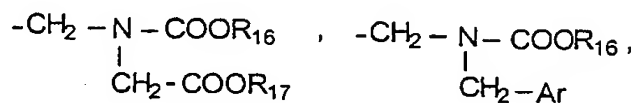
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆) et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés dans lesquels X = O et, ou bien : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

3 - Composition pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X représente l'oxygène,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino;

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂;

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et le groupe nitro et amino,

- R₅, R₆, R₇ représentent un hydrogène,

à l'exclusion des composés dans lesquels R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

et leurs sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

- X représente l'oxygène,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C₁-C₄) et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro et amino,

- R₅ est choisi parmi un hydrogène, un halogène et un groupe méthoxy,

- R₆, R₇ sont choisis parmi l'hydrogène, les groupes alcoxy(C₁-C₆) et alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆) et -CH₂OCOCH₃,

à l'exclusion des composés de formule I dans lesquels $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$, ou $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$ et $R_2 = Br$, et du composé de formule Ia dans laquelle $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

5 - Composition selon la revendication 4 dans laquelle les composés sont choisis parmi :

la 5-(diméthylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

10 la 5-(benzylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-bromo-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 7-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-méthyl-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

15 la 10-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 7-nitro-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-chloro-9*H*-quino [4,3,2-*de*] [1,10] phénanthrolin-9-one,

la 5-bromo-10 méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,

20 la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,

la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,

25 la 11-acétoxyméthyl-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one

la 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

5 la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10

6 - Utilisation d'un composé tel que défini à l'une des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament anticancéreux.

7 - Utilisation selon la revendication 6 dans laquelle les composés sont choisis parmi :

15 la 5-(diméthylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-(benzylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-bromo-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 7-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

20 la 5-méthyl-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 10-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 7-nitro-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-chloro-9*H*-quino [4,3,2-*de*] [1,10] phénanthrolin-9-one,

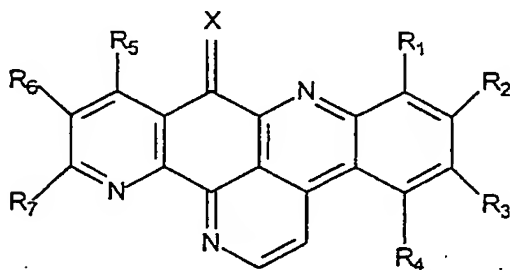
25 la 5-bromo-10 méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,

la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

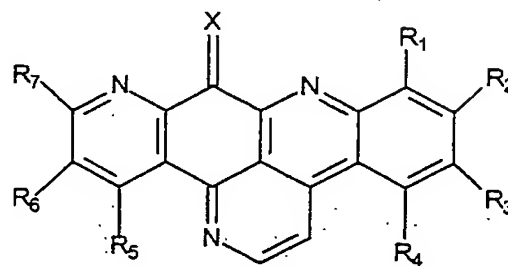
la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

- la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
 la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one,
 la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one,
 la 11-acétoxyméthyl-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
 5 la 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 la 5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-
 one,
 10 la 5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-
 one,
 la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 la 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 la 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 15 la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
 et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

8 – Composés de formules générales I et Ia



Formule I



Formule Ia

dans lesquelles :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes - (CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

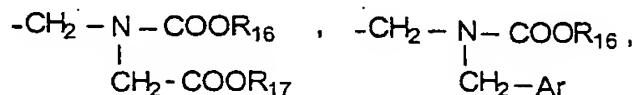
- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène, les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle $X = O$, et ou bien $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$, ou bien $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$ et $R_2 = Br$, ou bien $R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$ et $R_3 = OCH_3$, ou bien $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 = H$ et $R_5 = OH$ ou OCH_3 , ou bien $R_1 = NO_2$ et $R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$,
 5 et à l'exclusion du composé de formule Ia dans lequel $X = O$ et $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$.

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

9 – Composés selon la revendication 8 de formule I dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe $=NH$, le groupe $=N-OH$,

10 - R_1 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes $-NR_8R_9$ dans lesquels R_8 et R_9 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C_1-C_4) ;

- R_2 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

15 - R_3 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C_1-C_4), les groupes alcoxy (C_1-C_6), un groupe guanidino, les groupes $-NR_{10}R_{11}$ dans lesquels R_{10} et R_{11} sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C_1-C_4), phénylalkyle (C_1-C_4), $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, et $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$,

20 - R_4 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupes nitro, et les groupes $-NR_{12}R_{13}$ dans lesquels R_{12} et R_{13} sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C_1-C_4) ;

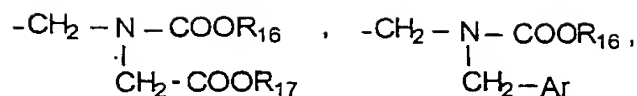
- R_5, R_6 et R_7 sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

25 les groupes alkyle en C_1-C_6 , hydroxyle, alcoxy en C_1-C_6 , $-CHO$, $-COOH$, $-CN$, $-CO_2R_{14}$, $-CONHR_{14}$, $-CONR_{14}R_{15}$, les groupes $-NHCOR_{14}$ et $-NR_{14}R_{15}$, dans lesquels R_{14} et R_{15} sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C_1-C_6) et $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$,

les groupes $-phényl-CO-CH_3$ ou $-phényl-CO-CH=CH-N(CH_3)_2$, morpholino, nitro, SO_3H ,

30 les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés dans lesquels X = O, et ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₅,

- 5 R₆, R₇ = H, ou bien R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br, ou bien R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₃ = OCH₃, ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH ou OCH₃, ou bien R₁ = NO₂ et R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10 – Composés selon la revendication 8 qui sont :

- 10 la 5-(diméthylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-(benzylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-bromo-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 7-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
15 la 5-méthyl-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-chloro-9H-quino [4,3,2-de] [1,10] phénanthrolin-9-one,
la 5-bromo-10 méthoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one,
20 la 5-(2-chloroéthyl)amino-9H-quino[4,3,2de][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 12-méthoxy-9-H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 4-bromo-5-amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 11-acétoxyméthyl-9-H-quino[4,3,2-de][1,10] phénanthrolin-9-one
la 5-bromo-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
25 la 5-amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

5 la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10

11 – Procédé de préparation d'un composé de formule la dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre
15 parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄),
les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans
lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi
20 l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -
(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂,
alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les
groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un
25 de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

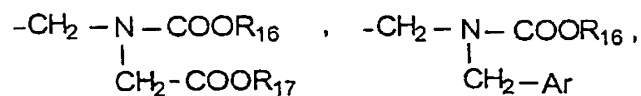
l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-
C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -

CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :

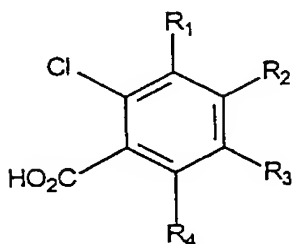


R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un

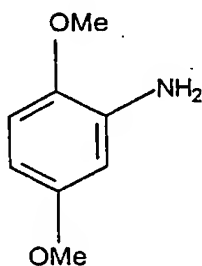
groupe aryle en C₆-C₁₄,

qui consiste à :

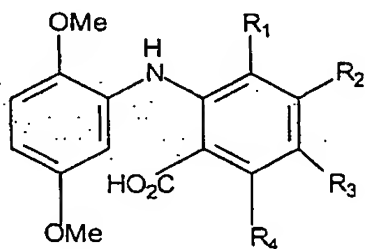
a - condenser un acide chlorobenzoïque de formule :



avec une diméthoxyaniline de formule :

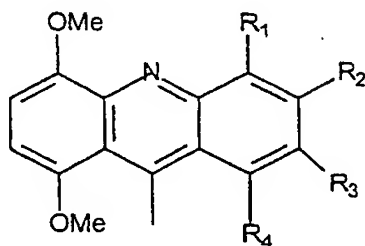


pour obtenir un composé de formule IIa :

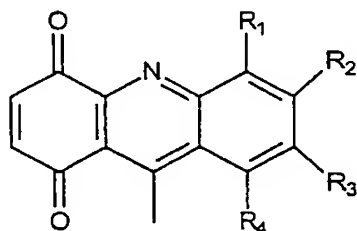


b – cycliser le composé de formule IIa pour obtenir un composé de formule :

5

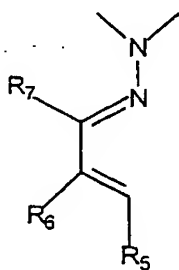


c – convertir le composé en quinone de formule IIIa :

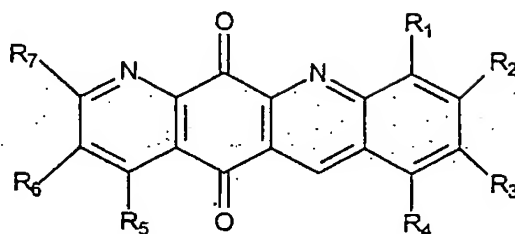


10

d – faire réagir la quinone de formule IIIa avec un azadiène de formule :



pour obtenir un composé de formule IVa :



e – faire réagir le composé de formule IVa avec le diéthylacétal du diméthylformamide pour obtenir le composé de formule Ia,

f – et, éventuellement, convertir le composé ainsi obtenu en un autre composé de formule Ia.

12 – Procédé de traitement des patients présentant une tumeur cancéreuse qui consiste à administrer une quantité efficace d'un composé tel que défini à la revendication 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/0312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00,
221:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SCHMITZ F J ET AL: "Biologically active compounds from marine organisms" PURE & APPLIED CHEMISTRY, GB, PERGAMON PRESS, OXFORD, vol. 7, no. 62, 1990, pages 1393-1396, XP002074302 ISSN: 0033-4545 cited in the application page 1394, paragraph 3, compound 7 -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.
 ☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2001

Date of mailing of the international search report

15/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/0312

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRACHER F.: "Polycyclic aromatic alkaloids" PHARMAZIE., vol. 52, no. 1, 1997, pages 57-60, XP002136779 VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT. BERLIN., DD ISSN: 0031-7144 cited in the application table 3	1
A	LINDSAY B S ET AL: "STRUCTURAL REQUIREMENTS FOR BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE MARINE ALKALOID ASCIDIDEMIN" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 5, no. 7, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 739-742, XP002036209 ISSN: 0960-894X cited in the application the whole document	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dernière Inter	le No
PC1/FR 0	312

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/16 A61K31/4375 A61P35/00 //(C07D471/16,221:00, 221:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>SCHMITZ F J ET AL: "Biologically active compounds from marine organisms" PURE & APPLIED CHEMISTRY,GB,PERGAMON PRESS, OXFORD, vol. 7, no. 62, 1990, pages 1393-1396, XP002074302 ISSN: 0033-4545 cité dans la demande page 1394, alinéa 3, composé 7</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 février 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

15/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

6

Applicant's or agent's file reference BET 00/0755	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02312	International filing date (day/month/year) 11 August 2000 (11.08.00)	Priority date (day/month/year) 13 August 1999 (13.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/16,		
Applicant LABORATOIRE L. LAFON		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>21</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 January 2001 (05.01.01)	Date of completion of this report 26 October 2001 (26.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02312

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-10.12-54, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 11, filed with the letter of 25 July 2001 (25.07.2001),
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-14, filed with the letter of 25 July 2001 (25.07.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The corrections concerning formula IV, made on page 11 as well as in Claim 11, are in accordance with PCT Rule 91.1(b).

Adding an additional disclaimer to Claims 1 and 2 is in accordance with PCT Article 34(2)(b). This disclaimer has been added in order to reestablish the novelty of the application with regard to the prior art. Although the disclaimer has not been added in Claims 3 and 4, since said claims are dependent on Claims 2 and 1, respectively, the disclaimer is applicable to them as well.

The addition of the new Claim 13 cannot, however, be accepted because it is contrary to the requirements of PCT Article 34(2)(b). Indeed, the diagram on page 9 of the description discloses very specific conditions for the different reactions concerning the steps (b) (conc. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$, reflux) and (d) (necessity of heating in order to carry out the cyclization). These conditions have not been added to Claim 13, which therefore involves a production method that is much broader than that described on page 9.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02312

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present authority considers the subject matter of Claim 12 to be covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, an opinion concerning the industrial applicability of the subject matter of said claims will not be provided (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02312

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: Schmitz F.J. *et al.*, *Pure and Appl. Chem.*,
1990, 7(62), pages 1393-1396

D2: Bracher F., *Pharmazie*, 1997, 52(1), pages 57-60

D3: Lindsay B.S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*,
1995, 5(7), pages 739-742,

D4: Schmitz F.J. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1991, 56,
804-808 (cited by the applicant)

- Documents D1 and D4 describe the antineoplastic activity of isolated aromatic polycyclic compounds of marine organisms. The compounds 2, 3 and 7 of D1 and 4, 5 and 8 of D4 have been excluded from Claims 1 and 8 of the present application by means of a disclaimer. Although the formula of compound 7' appears in D1, said compound has not really been isolated and cannot therefore be taken into consideration for the assessment of novelty.

In D2, the antitumoral activity of ascididemine, as well as its derivative 2-bromo, has been assessed using different cancer cell lines. The compounds have proven to be very effective in *in vitro* tests.

The compounds 4a and 4b included in the field claimed have been excluded by means of a disclaimer.

Document D3 describes the influence of structural variations of ascididemine on its antineoplastic activity. Ascididemine was tested using different cancer cell lines. Ascididemine has been excluded from the present application by a disclaimer.

The novelty of Claims 1-12 of the application therefore appears to be established with regard to the prior art documents D1 to D4 (PCT Article 33(2)).

2. Documents D1 to D4 describe aromatic polycycles having an antitumoral activity and structurally identical to the compounds disclosed in the present application. Said compounds were excluded by means of a disclaimer.

The problem that the present invention is intended to solve therefore appears to be that of obtaining novel compounds having an antineoplastic activity. Since ascididemine, as well as some of its derivatives, are already known for their antitumoral property, the problem, in fact, consists in obtaining novel derivatives of ascididemine having an antineoplastic activity.

The compounds disclosed in the prior art documents are found precisely within the field claimed and, even if a disclaimer enables a teaching matching the prior art to be rendered novel, it cannot render an obvious teaching inventive. Although no *in vivo* biological test has been described in the prior art,

vivo biological test has been described in the prior art, a person skilled in the art would have nevertheless considered the *in vitro* biological tests as representing the antineoplastic activity of the compounds and would therefore have sought to obtain other derivatives of ascididemine with antitumoral properties. In view of D1, D2 or D3, adding substituents other than those already known, in particular to the A and D cycles, appears to be obvious, and the subject matter of Claims 1 to 12 does not therefore involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

3. There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether Claim 12 is industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS



PCT

REC'D 31 OCT 2001

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

157

Référence du dossier du déposant ou du mandataire BET 00/0755		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02312	Date du dépôt international (jour/mois/année) 11/08/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 13/08/1999	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/16			
Déposant LABORATOIRE L. LAFON et al.			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 21 feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale 			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 05/01/2001		Date d'achèvement du présent rapport 26.10.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé Rivat, C N° de téléphone +49 89 2399 2191 	

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02312

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-10,12-54 version initiale

11 reçue(s) le 27/07/2001 avec la lettre du 25/07/2001

Revendications, N°:

1-14 reçue(s) le 27/07/2001 avec la lettre du 25/07/2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02312

- ☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☒ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)
voir feuille séparée

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale.

☒ les revendications n°s 12, 14.

parce que :

☒ la demande internationale, ou les revendications n°s 12 en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
voir feuille séparée

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 14 en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02312

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-12
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-12
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-11
	Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1: Schmitz F.J. *et al.*, *Pure and Appl. Chem.*, **1990**, 7(62), p. 1393-1396
D2: Bracher F., *Pharmazie*, **1997**, 52(1), p. 57-60
D3: Lindsay B.S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5(7), p. 739-742,
D4: Schmitz F.J. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 804-808 (cité par le demandeur)

Concernant le point I

Base du rapport

Les corrections, quant à la formule IV, introduites p. 11 ainsi que dans la revendication 11 sont en accord avec les exigences de la règle 91(1)b PCT.

L'ajout d'un disclaimer supplémentaire dans les revendications 1 et 2 est en accord avec l'article 34(2)b. Ce disclaimer a été introduit afin de rétablir la nouveauté de la demande vis-à-vis de l'art antérieur. Bien que ce disclaimer n'ait pas été ajouté dans les revendications 3 et 4, ces revendications étant dépendantes respectivement des revendications 2 et 1, le disclaimer s'y applique donc également.

L'ajout de la nouvelle revendication 13 ne peut en revanche être accepté car contraire aux exigences de l'article 34(2)b. En effet, le schéma révélé p. 9 de la description révèle des conditions bien précises pour les différentes réactions en ce qui concerne les étapes b) (H_2SO_4 conc/AcOH, reflux) et d) (nécessité de chauffer afin d'effectuer la cyclisation). Ces conditions n'ont pas été introduites dans la revendication 13 qui implique donc un procédé de production beaucoup plus large que celui décrit p. 9.

Concernant le point III

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

La présente administration considère que l'objet de la revendication 12 est visé par les dispositions de la règle 67.1 (iv) PCT. C'est pourquoi il ne sera pas émis d'opinion quant à la question de savoir si l'objet de ces revendications est susceptible d'application

industrielle (article 34(4) a) i) PCT).

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Les documents D1 et D4 décrivent l'activité antinéoplasique de composés polycycliques aromatiques isolés d'organismes marins. Les composés 2, 3 et 7 de D1 et 4, 5 et 8 de D4 ont été exclus des revendications 1 et 8 de la présente demande au moyen d'un disclaimer. Bien que la formule du composé 7' apparaisse dans D1, ce composé n'a en réalité pas été isolé et ne peut donc être pris en considération pour l'évaluation de la nouveauté.

Dans D2, l'activité antitumorale de l'ascididémine ainsi que de son dérivé 2-bromo a été évaluée sur différentes lignées cellulaires cancéreuses. Les composés se sont révélés très efficaces lors des tests *in vitro*. Les composés 4a et 4b compris dans le domaine revendiqué ont été exclus au moyen d'un disclaimer.

Le document D3 décrit l'influence des variations structurales de l'ascididémine sur son activité antinéoplasique. L'ascididémine y est testée sur différentes lignées cellulaires cancéreuses. L'ascididémine a été exclue de la présente demande par un disclaimer.

La nouveauté des revendications 1-12 de la demande semble donc établie vis-à-vis des documents D1 à D4 de l'art antérieur (Art. 33(2) PCT).

3. Les documents D1 à D4 décrivent des polycycles aromatiques présentant une activité antitumorale et structurellement identiques au composés révélés dans la présente demande. Ces composés ont été exclus grâce à un disclaimer.

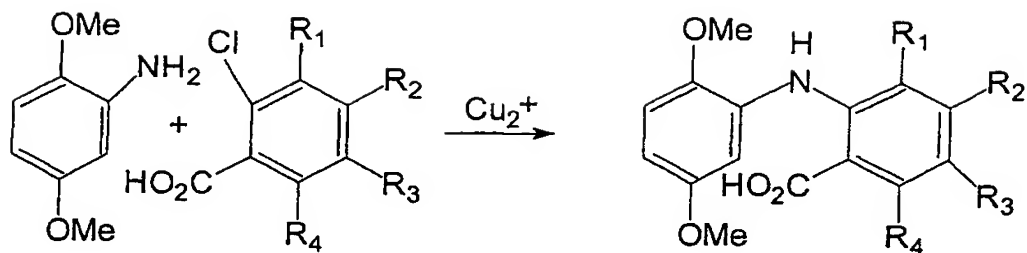
Le problème que se propose de résoudre la présente demande semble donc être l'obtention de nouveaux composés présentant une activité antinéoplasique.

L'ascididémine ainsi que certains de ses dérivés étant déjà connus pour leur propriété antitumorale, le problème consiste en fait en l'obtention de nouveaux dérivés de l'ascididémine présentant une activité antinéoplasique.

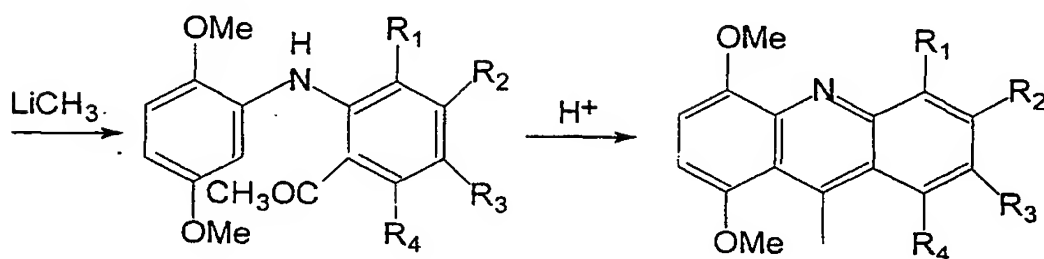
Les composés révélés dans les documents de l'état de la technique se trouvent au milieu du domaine revendiqué et, si un disclaimer permet de rendre nouveau un enseignement se recoupant avec l'état de la technique, il ne saurait néanmoins rendre inventif un enseignement évident. Bien qu'aucun test biologique *in vivo* n'ait été décrit dans l'état de la technique, l'homme du métier aurait tout de même considéré les tests biologiques *in vitro* comme représentatifs de l'activité antinéoplasique des composés et aurait donc cherché à obtenir d'autres dérivés de l'ascididémine avec des propriétés antitumorales. Au vu de D1 ou de D2 ou de D3, l'ajout d'autres substituants que ceux déjà connus notamment sur les cycles A et D apparaissait donc évident et l'objet des revendications 1 à 12 n'implique donc pas d'activité inventive (Art. 33(3) PCT).

4. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si la revendication 12 est susceptible d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

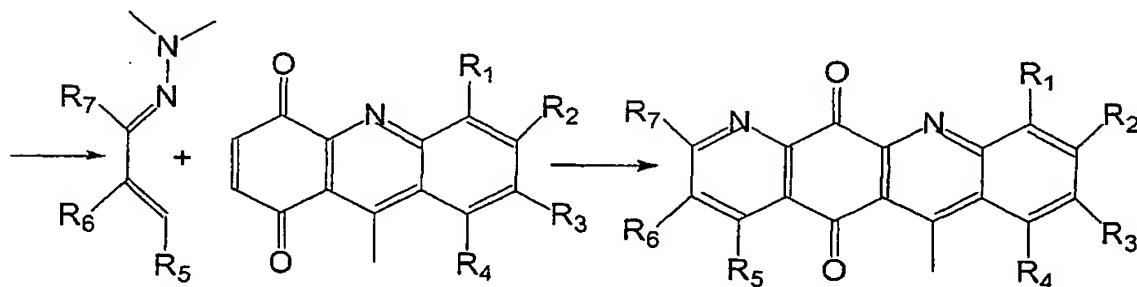
11



Formule IIa

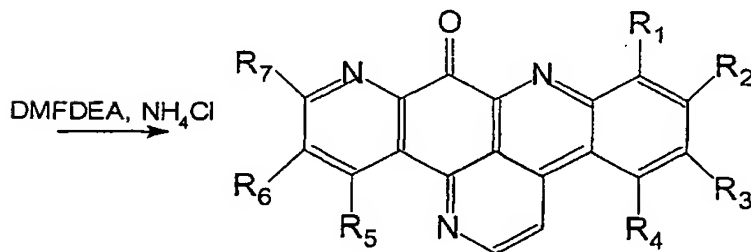


5



Formule IIIa

Formule IVa



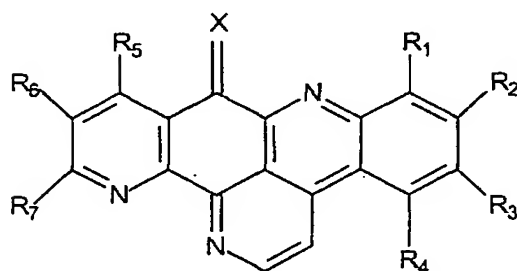
Formule Ia

- 10 Certains composés peuvent être préparés directement à partir de l'isomère de l'ascididémine appelé 9-*H*-quino[4,3,2-de][1,7]phénanthrolin-9-one, ou à partir d'un composé de formule Ia utilisé comme intermédiaire de synthèse.

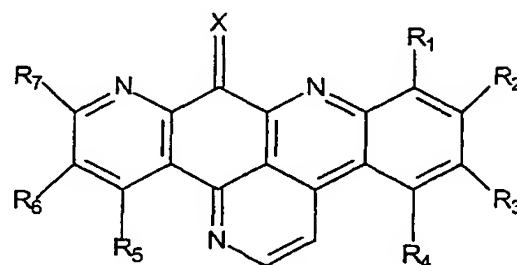
REVENDICATIONS

1 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la pour traiter, grâce à leurs propriétés cytotoxiques, les tumeurs cancéreuses et leurs métastases :

5



Formule I



Formule Ia

dans lesquelles :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,
- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,
- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

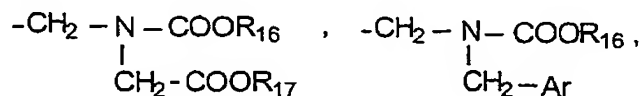
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅,
 5 dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂,
 10 morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

15 à l'exclusion des composés de formule I dans lesquels existe la combinaison:

X = O,

et, ou bien : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

ou bien : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH,

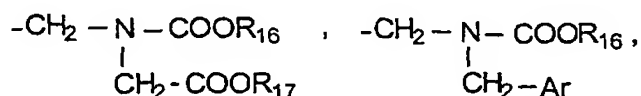
20 et à l'exclusion du composé de formule Ia dans lequel existe la combinaison X = O et : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un
 25 composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- 5 - R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, et -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂,
- 10 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :
 - l'hydrogène, un atome d'halogène,
 - 15 les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆) et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,
 - 20 les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,
 - les groupes :



- R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un
- 25 groupe aryle en C₆-C₁₄,
- à l'exclusion des composés dans lesquels X = O et, ou bien : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,

ou bien $R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7 = H$ et $R_5 = OH$,

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

3 - Composition pharmaceutique selon la revendication 2 comprenant une
5 quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I dans laquelle :

- X représente l'oxygène,
- R_1 est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,
- R_2 est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,
- 10 - R_3 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C_1-C_4), les groupes alcoxy (C_1-C_6), un groupe guanidino, les groupes –
NR₁₀R₁₁ dans lesquels R_{10} et R_{11} sont choisis, indépendamment l'un de
l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C_1-C_4), –
(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ ;

- 15 - R_4 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et le groupe nitro et
amino,

- R_5, R_6, R_7 représentent un hydrogène,
à l'exclusion des composés dans lesquels $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$,
ou $R_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 = H$ et $R_2 = Br$,

20 et leurs sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composition pharmaceutique selon la revendication 1 comprenant une
quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la
dans lesquelles :

- 25 - X représente l'oxygène,
- R_1 est choisi parmi l'hydrogène et le groupe amino,
- R_2 est choisi parmi l'hydrogène et les halogènes,
- R_3 est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C_1-C_4), les groupes alcoxy (C_1-C_6), un groupe guanidino, les groupes –

NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes méthyle, phénylalkyle (C₁-C₄) et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

5 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes nitro et amino,

- R₅ est choisi parmi un hydrogène, un halogène et un groupe méthoxy,

- R₆, R₇ sont choisis parmi l'hydrogène, les groupes alcoxy(C₁-C₆) et alcoxy (C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆) et -CH₂OCOCH₃,

10 à l'exclusion des composés de formule I dans lesquels R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br, et du composé de formule Ia dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H.

et les sels d'addition de ces composés avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

15 5 - Composition selon la revendication 4 dans laquelle les composés sont choisis parmi :

la 5-(diméthylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-(benzylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-bromo-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

20 la 7-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-méthyl-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 10-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

25 la 7-nitro-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

la 5-chloro-9*H*-quino [4,3,2-*de*] [1,10] phénanthrolin-9-one,

- la 5-bromo-10 méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
5 la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 11-acétoxyméthyl-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one
la 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
10 la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
15 la 5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
20 la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.
- 6 - Utilisation d'un composé tel que défini à l'une des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'un médicament anticancéreux.
- 7 - Utilisation selon la revendication 6 dans laquelle les composés sont
25 choisis parmi :
- la 5-(diméthylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,

- la 5-(benzylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 5-bromo-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 7-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 5-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- 5 la 5-méthyl-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 10-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 5-méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 7-nitro-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 5-chloro-9*H*-quino [4,3,2-*de*] [1,10] phénanthrolin-9-one,
- 10 la 5-bromo-10 méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
- la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
- 15 la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
- la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
- la 11-acétoxyméthyl-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one
- la 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
- la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
- 20 la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
- la 5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
- la 5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
- 25 one,

la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

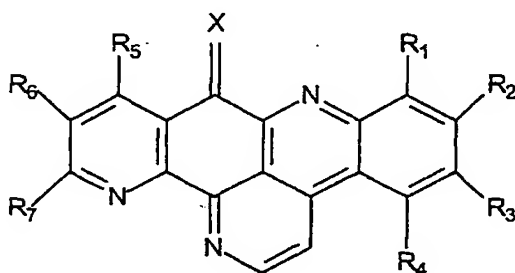
la 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

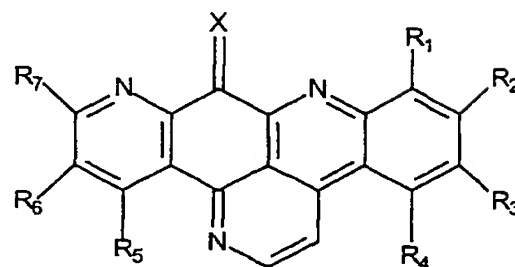
la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

5 et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

8 – Composés de formules générales I et Ia



Formule I



Formule Ia

dans lesquelles :

- 10 - X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,
- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- 15 - R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n
- 20 = 1 à 3,

- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

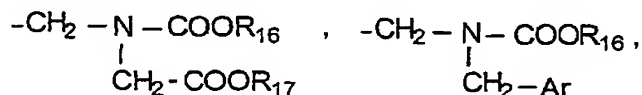
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

5 l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi
10 l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



15

R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle X = O, et ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br,
20 ou bien R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₃ = OCH₃, ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH ou OCH₃, ou bien R₁ = NO₂ et R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

et à l'exclusion du composé de formule Ia dans lequel X = O et R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H.

25 et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

9 – Composés selon la revendication 8 de formule I dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe =N-OH,

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄) ;

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

5 - R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), - (CH₂)₂-N(CH₃)₂, et -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂,

10 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄) ;

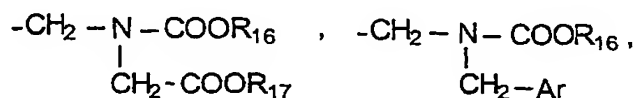
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

15 les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆) et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

20 les groupes -phényl-CO-CH₃ ou -phényl-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



25 R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés dans lesquels X = O, et ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br, ou bien R₁,

R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₃ = OCH₃, ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH ou OCH₃, ou bien R₁ = NO₂ et R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10 – Composés selon la revendication 8 qui sont :

- 5 la 5-(diméthylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-(benzylamino)-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-bromo-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 7-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
10 la 5-méthyl-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-chloro-9*H*-quino [4,3,2-*de*] [1,10] phénanthrolin-9-one,
la 5-bromo-10 méthoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
15 la 5-bis(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 5-(2-chloroéthyl)amino-9*H*-quino[4,3,2*de*][1,10]phénanthrolin-9-one,
la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one,
la 11-acétoxyméthyl-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10] phénanthrolin-9-one
20 la 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 5-(diméthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
la 5-bis(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,
25

la 5-(chloroéthylamino-2-éthyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

5 la 7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

la 12-méthoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phénanthrolin-9-one,

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

11 – Procédé de préparation d'un composé de formule Ia dans laquelle :

- X est choisi parmi l'oxygène, le groupe =NH, le groupe = N-OH,

10 - R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

15 - R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

20 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

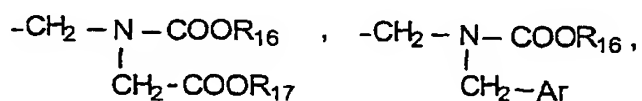
25 l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅,

dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂,
 5 morpholino, nitro, SO₃H,

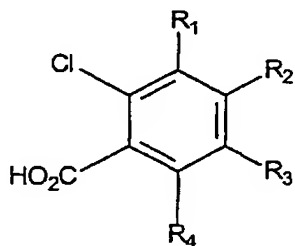
les groupes :



R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un
 groupe aryle en C₆-C₁₄,

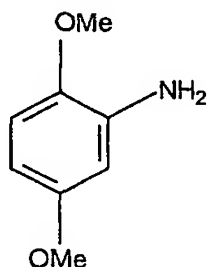
10 qui consiste à :

a – condenser un acide chlorobenzoïque de formule :

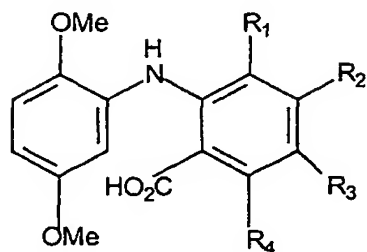


15

avec une diméthoxyaniline de formule :

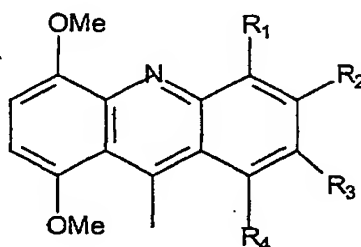


pour obtenir un composé de formule IIa :



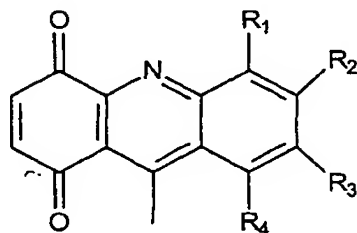
b – cycliser le composé de formule IIa pour obtenir un composé de formule

:



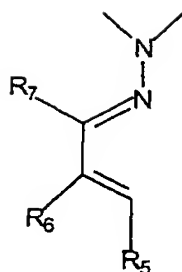
5

c – convertir le composé en quinone de formule IIIa :

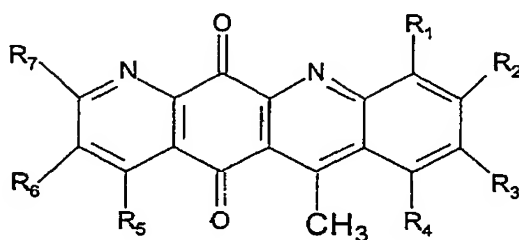


d – faire réagir la quinone de formule IIIa avec un azadiène de formule :

69



pour obtenir un composé de formule IVa :



5

e – faire réagir le composé de formule IVa avec le diéthylacétal du diméthylformamide pour obtenir le composé de formule Ia,

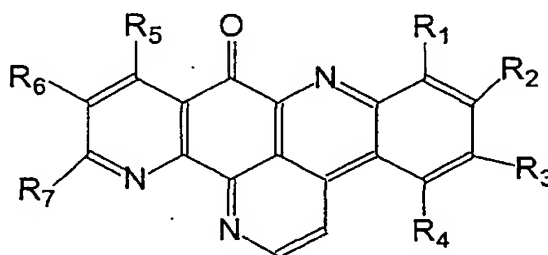
f – et, éventuellement, convertir le composé ainsi obtenu en un autre composé de formule Ia.

10

12 – Procédé de traitement des patients présentant une tumeur cancéreuse qui consiste à administrer une quantité efficace d'un composé tel que défini à la revendication 1.

13. – Procédé de préparation de composés de formule générale I de formule :

15



dans laquelle :

5 - R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,

10 - R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,

15 - R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),

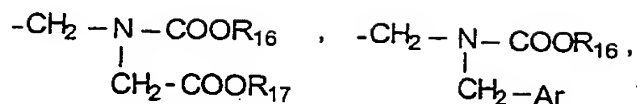
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :

l'hydrogène, un atome d'halogène,

20 les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

25 les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



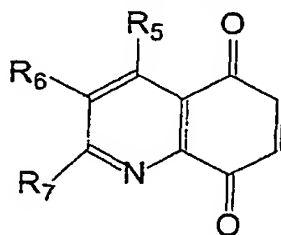
R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

- 5 à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br, ou bien R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₃ = OCH₃, ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH ou OCH₃, ou bien R₁ = NO₂ et R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

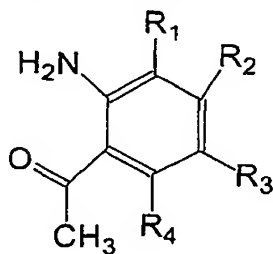
qui consiste

10

a) à faire réagir une hydroquinone de formule

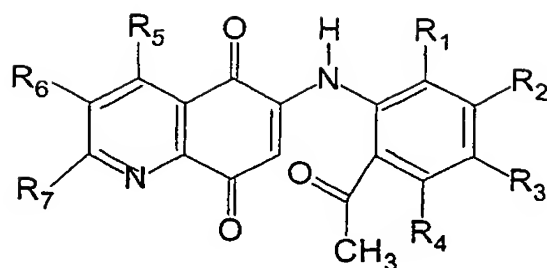


avec un composé de formule

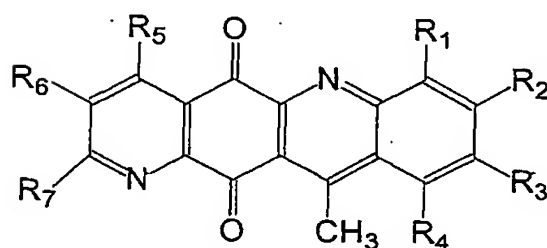


15 en présence de CeCl₃, 7H₂O et d'éthanol pour obtenir un composé de formule II

72



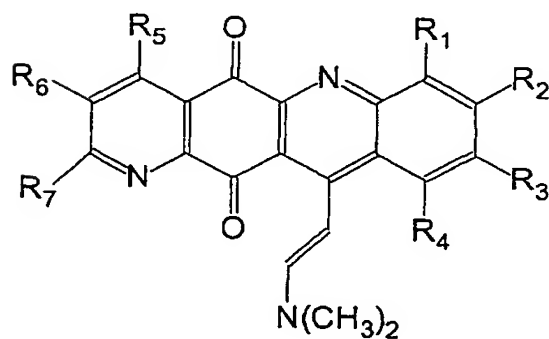
b) à transformer le composé de formule II en un composé de formule III



5

c) à faire réagir le composé de formule III avec $\text{HC}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ dans le DMF à 120°C pour former un composé de formule IV

10



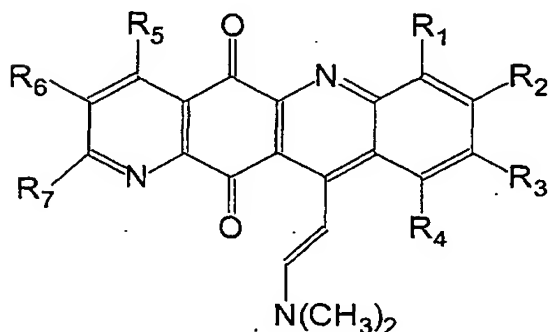
d) à cycliser le composé de formule IV en un composé de formule I en présence de NH_4Cl et AcOH .

15

e) éventuellement convertir le composé de formule I ainsi obtenu en un autre composé de formule II.

14. Composé de formule

5



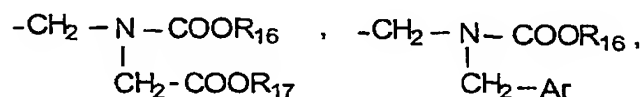
dans laquelle

- R₁ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, le groupe nitro et les groupes -NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₂ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes,
- R₃ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes alkyle (C₁-C₄), les groupes alcoxy (C₁-C₆), un groupe guanidino, les groupes -NR₁₀R₁₁ dans lesquels R₁₀ et R₁₁ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₄), phénylalkyle (C₁-C₄), et les groupes -(CH₂)_n-Y avec Y est choisi parmi les halogènes et les groupes CN, -CH(O-Et)₂, alcoxy(C₁-C₆), -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -N(CH₃)₂ et n = 1 à 3,
- R₄ est choisi parmi l'hydrogène, les halogènes, les groupes nitro, et les groupes -NR₁₂R₁₃ dans lesquels R₁₂ et R₁₃ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène et les groupes alkyle (C₁-C₄),
- R₅, R₆ et R₇ sont choisis parmi :
l'hydrogène, un atome d'halogène,

les groupes alkyle en C₁-C₆, hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, alcoxy(C₁-C₆)alkyle(C₁-C₆), alkyl(C₁-C₄) carbonyloxyalkyle(C₁-C₄), -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄, -CONR₁₄R₁₅, les groupes -NHCOR₁₄ et -NR₁₄R₁₅, dans lesquels R₁₄ et R₁₅ sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle (C₁-C₆), -phényle-CO-CH₃ et -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,

les groupes -phényle-CO-CH₃ ou -phényle-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro, SO₃H,

les groupes :



10

R₁₆ et R₁₇ étant choisis parmi les groupes alkyle en C₁-C₆ et Ar étant un groupe aryle en C₆-C₁₄,

à l'exclusion des composés dans lesquels ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, ou bien R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₂ = Br, ou bien R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H et R₃ = OCH₃, ou bien R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H et R₅ = OH ou OCH₃, ou bien R₁ = NO₂ et R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

15

et leurs sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables.

10/079381

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Translation

RECEIVED
JUN 27 2002
TECH CENTER 1600/1300

Applicant's or agent's file reference BET 00/0755	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02312	International filing date (day/month/year) 11 August 2000 (11.08.00)	Priority date (day/month/year) 13 August 1999 (13.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/16,		
Applicant LABORATOIRE L. LAFON		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 21 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 05 January 2001 (05.01.01)	Date of completion of this report 26 October 2001 (26.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02312

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-10,12-54, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages 11, filed with the letter of 25 July 2001 (25.07.2001),
pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-14, filed with the letter of 25 July 2001 (25.07.2001),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The corrections concerning formula IV, made on page 11 as well as in Claim 11, are in accordance with PCT Rule 91.1 (b) .

Adding an additional disclaimer to Claims 1 and 2 is in accordance with PCT Article 34(2) (b) . This disclaimer has been added in order to reestablish the novelty of the application with regard to the prior art. Although the disclaimer has not been added in Claims 3 and 4, since said claims are dependent on Claims 2 and 1, respectively, the disclaimer is applicable to them as well.

The addition of the new Claim 13 cannot, however, be accepted because it is contrary to the requirements of PCT Article 34(2) (b) . Indeed, the diagram on page 9 of the description discloses very specific conditions for the different reactions concerning the steps (b) (conc. $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$, reflux) and (d) (necessity of heating in order to carry out the cyclization). These conditions have not been added to Claim 13, which therefore involves a production method that is much broader than that described on page 9.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02312

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.

The present authority considers the subject matter of Claim 12 to be covered by the provisions of PCT Rule 67.1(iv). For this reason, an opinion concerning the industrial applicability of the subject matter of said claims will not be provided (PCT Article 34(4)(a)(i)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02312

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-12	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

- D1: Schmitz F.J. *et al.*, *Pure and Appl. Chem.*, 1990, 7(62), pages 1393-1396
- D2: Bracher F., *Pharmazie*, 1997, 52(1), pages 57-60
- D3: Lindsay B.S. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5(7), pages 739-742,
- D4: Schmitz F.J. *et al.*, *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 804-808 (cited by the applicant)

1. Documents D1 and D4 describe the antineoplastic activity of isolated aromatic polycyclic compounds of marine organisms. The compounds 2, 3 and 7 of D1 and 4, 5 and 8 of D4 have been excluded from Claims 1 and 8 of the present application by means of a disclaimer. Although the formula of compound 7' appears in D1, said compound has not really been isolated and cannot therefore be taken into consideration for the assessment of novelty.

In D2, the antitumoral activity of ascididemine, as well as its derivative 2-bromo, has been assessed using different cancer cell lines. The compounds have proven to be very effective in *in vitro* tests.

The compounds 4a and 4b included in the field claimed have been excluded by means of a disclaimer.

Document D3 describes the influence of structural variations of ascididemine on its antineoplastic activity. Ascididemine was tested using different cancer cell lines. Ascididemine has been excluded from the present application by a disclaimer.

The novelty of Claims 1-12 of the application therefore appears to be established with regard to the prior art documents D1 to D4 (PCT Article 33(2)).

2. Documents D1 to D4 describe aromatic polycycles having an antitumoral activity and structurally identical to the compounds disclosed in the present application. Said compounds were excluded by means of a disclaimer.

The problem that the present invention is intended to solve therefore appears to be that of obtaining novel compounds having an antineoplastic activity. Since ascididemine, as well as some of its derivatives, are already known for their antitumoral property, the problem, in fact, consists in obtaining novel derivatives of ascididemine having an antineoplastic activity.

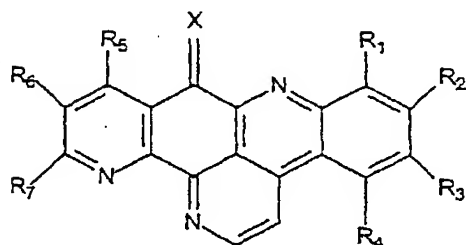
The compounds disclosed in the prior art documents are found precisely within the field claimed and, even if a disclaimer enables a teaching matching the prior art to be rendered novel, it cannot render an obvious teaching inventive. Although no *in vivo* biological test has been described in the prior art,

vivo biological test has been described in the prior art, a person skilled in the art would have nevertheless considered the *in vitro* biological tests as representing the antineoplastic activity of the compounds and would therefore have sought to obtain other derivatives of ascididemine with antitumoral properties. In view of D1, D2 or D3, adding substituents other than those already known, in particular to the A and D cycles, appears to be obvious, and the subject matter of Claims 1 to 12 does not therefore involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

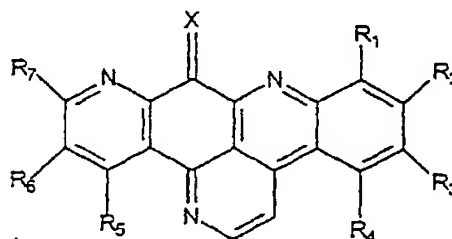
3. There are no uniform criteria in the PCT Contracting States for determining whether Claim 12 is industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, will be accepted, as will claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a novel medical treatment.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound chosen from the compounds of general formulae I and Ia below for treating, by virtue of their cytotoxic properties, cancerous tumors and their metastases:



Formula I



Formula Ia

in which:

- X is chosen from oxygen, an =NH group and an =N-OH group,

- R₁ is chosen from hydrogen, halogens, a nitro group and groups -NR₈R₉ in which R₈ and R₉ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

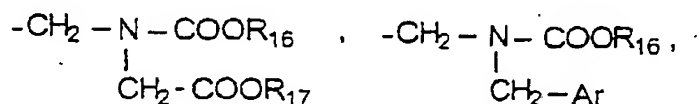
- R₂ is chosen from hydrogen and halogens,

- R₃ is chosen from hydrogen, halogens, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl groups and groups -(CH₂)_n-Y with Y being chosen from halogens and CN, -CH(O-Et)₂, (C₁-C₆) alkoxy, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ and -N(CH₃)₂ groups and n = 1 to 3,

- R₄ is chosen from hydrogen, halogens, nitro groups and groups -NR₁₂R₁₃ in which R₁₂ and R₁₃ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

- R₅, R₆ and R₇ are chosen from:

hydrogen or a halogen atom,
 C₁-C₆ alkyl, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy,
 (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-
 (C₁-C₄)alkyl, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄
 5 and -CONR₁₄R₁₅ groups, -NHCOR₁₄ and -NR₁₄R₁₅ in which
 R₁₄ and R₁₅ are chosen, independently of each
 other, from hydrogen and (C₁-C₆) alkyl, -phenyl-CO-
 CH₃ and -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ groups,
 -phenyl-CO-CH₃ or -phenyl-CO-CH=CH-
 10 N(CH₃)₂, morpholino, nitro or SO₃H groups,
 groups:



15 R₁₆ and R₁₇ being chosen from C₁-C₆ alkyl groups and
 Ar being a C₆-C₁₄ aryl group,
 with the exclusion of the compounds of formula I
 containing the combination:

X = O,
 20 and, either : R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆,
 R₇ = H,
 or : R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and
 R₂ = Br,
 and with the exclusion of the compound formula Ia
 25 containing the combination X = O and R₁, R₂, R₃,
 R₄, R₅, R₆, R₇ = H,
 and the addition salts of these compounds
 with pharmaceutically acceptable acids.

30 2. A pharmaceutical composition comprising an
 effective amount of a compound chosen from the
 compounds of formula I in which:

- X is chosen from oxygen, an =NH group
 and an =N-OH group,
- 35 - R₁ is chosen from hydrogen, halogens, a
 nitro group and groups -NR₈R₉ in which R₈ and R₉

are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

- R₂ is chosen from hydrogen and halogens,

- R₃ is chosen from hydrogen, halogens, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, and -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ groups,

- R₄ is chosen from hydrogen, halogens, nitro groups and groups -NR₁₂R₁₃ in which R₁₂ and R₁₃ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

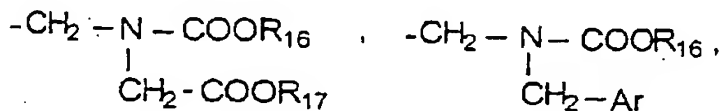
- R₅, R₆ and R₇ are chosen from:

hydrogen or a halogen atom,

C₁-C₆ alkyl, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄ and -CONR₁₄R₁₅ groups, -NHCOR₁₄ and -NR₁₄R₁₅ groups in which R₁₄ and R₁₅ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₆) alkyl and -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ groups,

-phenyl-CO-CH₃ or -phenyl-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro or SO₃H groups,

groups:



R₁₆ and R₁₇ being chosen from C₁-C₆ alkyl groups and Ar being a C₆-C₁₄ aryl group,

with the exclusion of the compounds in which X = O, and, either: R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, or: R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and R₂ = Br,

and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.

3. The pharmaceutical composition as claimed in claim 2, comprising an effective amount of a compound chosen from the compounds of formula I in which:

- 5 - X represents oxygen,
 - R₁ is chosen from hydrogen and an amino group,
 - R₂ is chosen from hydrogen and halogens,
 - R₃ is chosen from hydrogen, halogens,
10 (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, methyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ groups,
15 - R₄ is chosen from hydrogen, halogens and nitro and amino groups,
 - R₅, R₆ and R₇ represent a hydrogen, with the exclusion of the compounds in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, or R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and R₂ = Br,
20 and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.

4. The pharmaceutical composition as claimed in claim 1, comprising an effective amount of a compound chosen from the compounds of formulae I and Ia in which:

- 25 - X represents oxygen,
 - R₁ is chosen from hydrogen and an amino group,
30 - R₂ is chosen from hydrogen and halogens,
 - R₃ is chosen from hydrogen, halogens, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, methyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl groups and groups -(CH₂)_n-Y with Y being chosen from halogens and GROUPS CN, -CH(O-Et)₂, (C₁-C₆) alkoxy, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ and -N(CH₃)₂ and n = 1 to 3,
35

- R₄ is chosen from hydrogen, halogens, and nitro and amino groups,

- R₅ is chosen from a hydrogen, a halogen and a methoxy group,

5 - R₆ and R₇ are chosen from hydrogen and C₁-C₆ alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl and -CH₂OCOCH₃ groups,

10 with the exclusion of the compounds of formula I in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H or R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and R₂ = Br, and of the compound of formula Ia in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,

and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.

15

5. The composition as claimed in claim 4, in which the compounds are chosen from:

5-(dimethylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

20 5-(benzylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

5-bromo-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

7-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

5-amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

25 5-methyl-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

10-methoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

30 5-methoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

7-nitro-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

5-chloro-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

35 5-bromo-10-methoxy-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

5-(dimethylamino-2-ethyl)amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

5-bis(2-chloroethyl)amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

- 5-(2-chloroethyl)amino-9H-quino[4,3,2-de][1,10]-phenanthrolin-9-one,
12-methoxy-9-H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,
5 4-bromo-5-amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,
11-acetoxymethyl-9-H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,
5-bromo-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
10 5-amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
5-(dimethylamino-2-ethyl)amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
15 5-bis(chloroethylamino-2-ethyl)amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
5-(chloroethylamino-2-ethyl)amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
4-bromo-5-amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
20 7-nitro-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
7-amino-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
25 12-methoxy-9-H-quino[4,3,2-de][1,7]phenanthrolin-9-one,
and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.
- 30 6. The use of a compound as defined in one of claims 1 to 5, for the manufacture of an anticancer drug.
7. The use as claimed in claim 6, in which the compounds are chosen from:
- 35 5-(dimethylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,
5-(benzylamino)-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,
5-bromo-9H-quino[4,3,2-de][1,10]phenanthrolin-9-one,

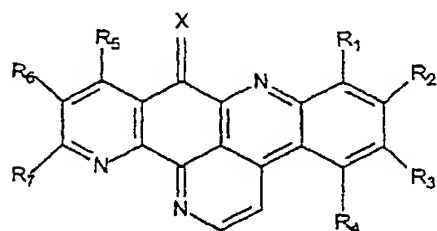
- 7-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-9-one,
5-amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-9-one,
5-methyl-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-9-
one,
5 10-methoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-
9-one,
5-methoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-9-
one,
7-nitro-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-9-one,
10 5-chloro-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-9-
one,
5-bromo-10-methoxy-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenan-
throlin-9-one,
5-(dimethylamino-2-ethyl)amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*]-
15 [1,10]phenanthrolin-9-one,
5-bis(2-chloroethyl)amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*]-
[1,10]phenanthrolin-9-one,
5-(2-chloroethyl)amino-9*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]-
phenanthrolin-9-one,
20 12-methoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-
9-one,
4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenan-
throlin-9-one,
11-acetoxymethyl-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,10]phenan-
throlin-9-one,
25 5-bromo-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phenanthrolin-9-
one,
5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phenanthrolin-9-
one,
30 5-(dimethylamino-2-ethyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-
de][1,7]phenanthrolin-9-one,
5-bis(chloroethylamino-2-ethyl)amino-9-*H*-quino-
[4,3,2-*de*][1,7]phenanthrolin-9-one,
5-(chloroethylamino-2-ethyl)amino-9-*H*-quino[4,3,2-
35 *de*][1,7]phenanthrolin-9-one,
4-bromo-5-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phenan-
throlin-9-one,
7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phenanthrolin-9-
one,

7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phenanthrolin-9-one,

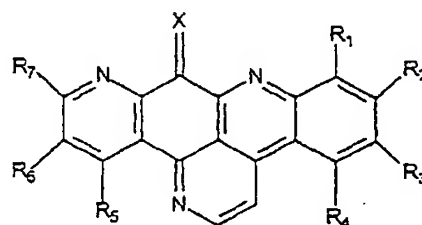
12-methoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*][1,7]phenanthrolin-9-one,

5 and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.

8. Compounds of general formulae I and Ia



Formula I



Formula Ia

in which:

- X is chosen from oxygen, an =NH group and an =N-OH group,

15 - R₁ is chosen from hydrogen, halogens, a nitro group and groups -NR₈R₉ in which R₈ and R₉ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

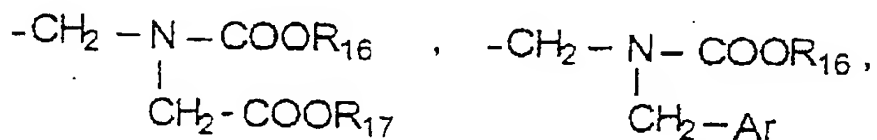
- R₂ is chosen from hydrogen and halogens,

20 - R₃ is chosen from hydrogen, halogens, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl groups and groups -(CH₂)_n-Y with Y being chosen from halogens and groups CN, -CH(O-Et)₂, (C₁-C₆) alkoxy, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ and -N(CH₃)₂ and n = 1 to 3,

30 - R₄ is chosen from hydrogen, halogens, nitro groups and groups -NR₁₂R₁₃ in which R₁₂ and R₁₃ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

- R₅, R₆ and R₇ are chosen from:

hydrogen or a halogen atom,
 C_1-C_6 alkyl, hydroxyl, C_1-C_6 alkoxy,
 (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkylcarbonyloxy (C_1-C_4) alkyl, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄ and -
5 CONR₁₄R₁₅ groups, -NHCOR₁₄ and -NR₁₄R₁₅ in which R₁₄ and R₁₅ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C_1-C_6) alkyl, -phenyl-CO-CH₃ and -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ groups,
-phenyl-CO-CH₃ or -phenyl-CO-CH=CH-
10 N(CH₃)₂, morpholino, nitro or SO₃H groups,
groups:



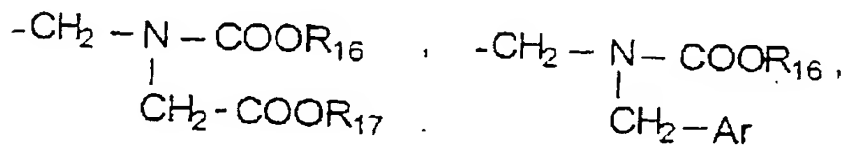
15 R₁₆ and R₁₇ being chosen from C_1-C_6 alkyl groups and Ar being a C_6-C_{14} aryl group, with the exclusion of the compounds of formula I in which X = O, and, either R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, or R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and R₂ = Br, or
20 R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇ = H and R₃ = OCH₃, or R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₇ = H and R₅ = OH or OCH₃, or R₁ = NO₂ and R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H, and with the exclusion of the compound formula Ia in which X = O and R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ = H,
25 and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.

9. Compounds as claimed in claim 8, of formula I in which:
30 - X is chosen from oxygen, an =NH group and an =N-OH group,
- R₁ is chosen from hydrogen, halogens, a nitro group and groups -NR₈R₉ in which R₈ and R₉ are chosen, independently of each other, from
35 hydrogen and (C_1-C_4) alkyl groups,
- R₂ is chosen from hydrogen and halogens,

5 - R_3 is chosen from hydrogen, halogens, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl, -(CH₂)₂-N(CH₃)₂, and -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ groups,

10 - R_4 is chosen from hydrogen, halogens, nitro groups and groups -NR₁₂R₁₃ in which R₁₂ and R₁₃ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

15 - R_5 , R_6 and R_7 are chosen from:
hydrogen or a halogen atom,
C₁-C₆ alkyl, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy,
-CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄ and -CONR₁₄R₁₅
groups, -NHCOR₁₄ and -NR₁₄R₁₅ in which R₁₄ and R₁₅
are chosen, independently of each other, from
hydrogen and (C₁-C₆) alkyl and -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂
groups,
20 -phenyl-CO-CH₃ or -phenyl-CO-CH=CH-
N(CH₃)₂, morpholino, nitro or SO₃H groups,
groups:



25 R_{16} and R_{17} being chosen from C₁-C₆ alkyl groups and Ar being a C₆-C₁₄ aryl group,
with the exclusion of the compounds in which
X = O, and, either R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 = H,
30 or R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 = H and R_2 = Br, or R_1 , R_2 ,
 R_4 , R_5 , R_6 , R_7 = H and R_3 = OCH₃, or R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ,
 R_6 , R_7 = H and R_5 = OH or OCH₃, or R_1 = NO₂ and R_2 ,
 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 = H,
and the addition salts of these compounds with
35 pharmaceutically acceptable acids.

10. Compounds as claimed in claim 8, which are:
- 5- (dimethylamino) -9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5- (benzylamino) -9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-bromo-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 7-amino-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-amino-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-methyl-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-chloro-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-bromo-10-methoxy-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5- (dimethylamino-2-ethyl) amino-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-bis(2-chloroethyl) amino-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5- (2-chloroethyl) amino-9H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 12-methoxy-9-H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 4-bromo-5-amino-9-H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 11-acetoxymethyl-9-H-quino[4,3,2-de] [1,10]phenanthrolin-9-one,
- 5-bromo-9-H-quino[4,3,2-de] [1,7]phenanthrolin-9-one,
- 5-amino-9-H-quino[4,3,2-de] [1,7]phenanthrolin-9-one,
- 5- (dimethylamino-2-ethyl) amino-9-H-quino[4,3,2-de] [1,7]phenanthrolin-9-one,
- 5-bis(chloroethylamino-2-ethyl) amino-9-H-quino[4,3,2-de] [1,7]phenanthrolin-9-one,
- 5- (chloroethylamino-2-ethyl) amino-9-H-quino[4,3,2-de] [1,7]phenanthrolin-9-one,
- 4-bromo-5-amino-9-H-quino[4,3,2-de] [1,7]phenanthrolin-9-one,

7-nitro-9-*H*-quino[4,3,2-*de*] [1,7]phenanthrolin-9-one,

7-amino-9-*H*-quino[4,3,2-*de*] [1,7]phenanthrolin-9-one,

5 12-methoxy-9-*H*-quino[4,3,2-*de*] [1,7]phenanthrolin-9-one,

and the addition salts of these compounds with pharmaceutically acceptable acids.

10 11. A process for preparing a compound of formula Ia, in which:

- X is chosen from oxygen, an =NH group and an =N-OH group,

15 - R₁ is chosen from hydrogen, halogens, a nitro group and groups -NR₈R₉ in which R₈ and R₉ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

- R₂ is chosen from hydrogen and halogens,

20 - R₃ is chosen from hydrogen, halogens, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₆) alkoxy groups, a guanidino group, groups -NR₁₀R₁₁ in which R₁₀ and R₁₁ are chosen, independently of each other, from hydrogen, (C₁-C₄) alkyl groups, (C₁-C₄) phenylalkyl groups and groups -(CH₂)_n-Y with Y being chosen from halogens and groups CN, -CH(O-Et)₂, (C₁-C₆) alkoxy, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ and -N(CH₃)₂ and n = 1 to 3,

25 - R₄ is chosen from hydrogen, halogens, nitro groups and groups -NR₁₂R₁₃ in which R₁₂ and R₁₃ are chosen, independently of each other, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl groups,

30 - R₅, R₆ and R₇ are chosen from:
hydrogen or a halogen atom,

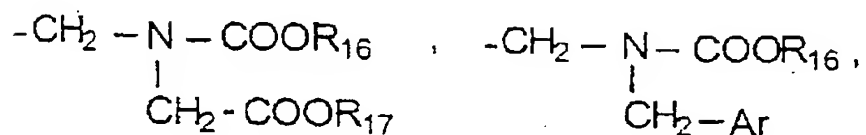
35 C₁-C₆ alkyl, hydroxyl, C₁-C₆ alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkylcarbonyloxy-(C₁-C₄)alkyl, -CHO, -COOH, -CN, -CO₂R₁₄, -CONHR₁₄ and -CONR₁₄R₁₅ groups, -NHCOR₁₄ and -NR₁₄R₁₅ in which R₁₄ and R₁₅ are chosen, independently of each

other, from hydrogen and (C₁-C₆) alkyl, -phenyl-CO-CH₃ and -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ groups,

-phenyl-CO-CH₃ or -phenyl-CO-CH=CH-N(CH₃)₂, morpholino, nitro or SO₃H groups,

5

groups:



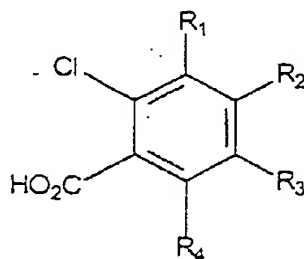
R₁₆ and R₁₇ being chosen from C₁-C₆ alkyl groups and

10

Ar being a C₆-C₁₄ aryl group,

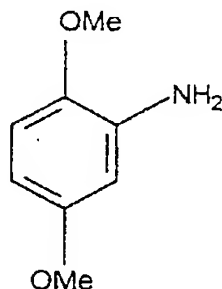
which consists in:

a - condensing a chlorobenzoic acid of formula:



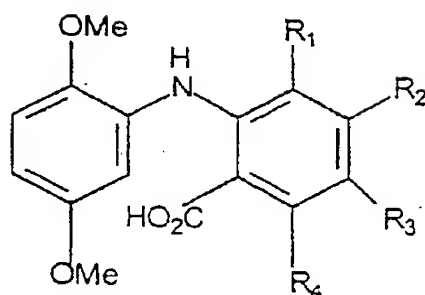
15

with a dimethoxyaniline of formula:

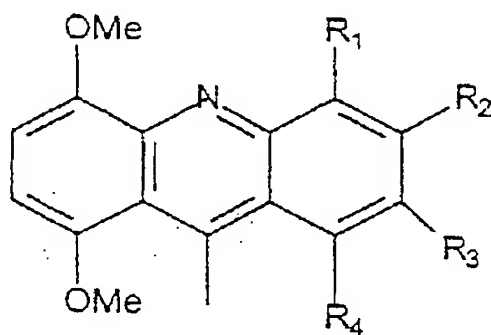


20

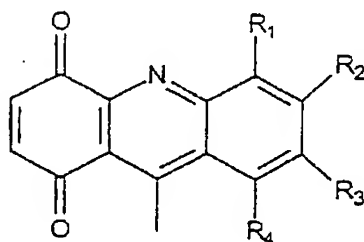
to give a compound of formula IIa:



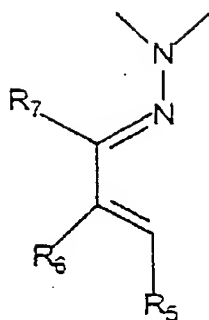
- 5 b - cyclizing the compound of formula IIa to give a compound of formula:



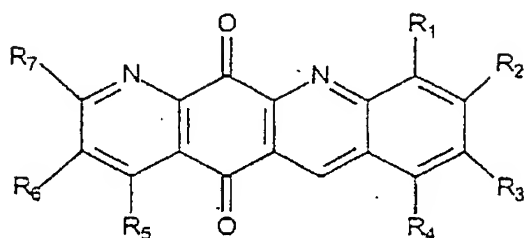
- 10 c - converting the compound into a quinone of formula IIIa:



- 15 d - reacting the quinone of formula IIIa with an azadiene of formula:



to give a compound of formula IVa:



5

e - reacting the compound of the formula IVa with dimethylformamide diethyl acetal to give the compound of formula Ia,

10

f - and, optionally, converting the compound thus obtained into another compound of formula Ia.

12. A process for treating patients having a cancer tumor, which consists in administering an effective amount of a compound as defined in claim 1.
- 15